

**UNTERSUCHUNG RHEOLOGISCHER PARAMETER
BEI MIGRÄNIKERN
IM VERGLEICH ZU EINER KONTROLLGRUPPE**

CLAUDIA KELLER

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Th. Brandt

Untersuchung rheologischer Parameter
bei Migränikern
im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claudia Keller

aus

Rosenheim

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. Brandt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Gerlach
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. V. Pfaffenrath
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	09.07.87

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung
2. Grundlagen der Rheologie
 - 2.1. Definitionen
 - 2.2. Hämorheologische Parameter
 - 2.2.1. Vollblut- und Plasmaviskosität
 - 2.2.2. Kolloidosmotischer Druck (KOD)
 - 2.2.3. Der Hämatokrit (Hk)
 - 2.2.4. Die Erythrozytendeformabilität
 - 2.2.5. Die Erythrozytenaggregation
3. Die Bedeutung der Hämorheologie bei cerebralen Infarkten und bei der Migräne
 - 3.1. Migräne und cerebrale Infarkte
 - 3.2. Cerebrale Ischämien und Hämorheologie
 - 3.3. Migräne und Hämorheologie
4. Fragestellung
5. Material und Methodik
 - 5.1. Patienten- und Kontrollgruppe
 - 5.2. Untersuchungen der rheologischen Parameter
 - 5.2.1. Vollblutviskosität, Fließspannung und Hämatokrit
 - 5.2.2. Erythrozytenflexibilität
 - 5.2.3. Erythrozytenaggregation
 - 5.2.4. Plasmaviskosität
 - 5.2.5. Kolloidosmotischer Druck
 - 5.3. Statistische Auswertung
6. Ergebnisse
 - 6.1. Ergebnisse der Gruppe 1: Gewöhnliche Migräne
 - 6.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
 - 6.1.2. Vollblutviskosität
 - 6.1.3. Hämatokrit
 - 6.1.4. Fließspannung
 - 6.1.5. Plasmaviskosität
 - 6.1.6. Kolloidosmotischer Druck (KOD)
 - 6.1.7. Erythrozytenflexibilität (EF)
 - 6.1.8. Erythrozytenaggregation (EA)

6.2. Ergebnisse der Gruppe 2: Hemiplegische Migräne

- 6.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 6.2.2. Vollblutviskosität
- 6.2.3. Hämatokrit
- 6.2.4. Fließspannung
- 6.2.5. Plasmaviskosität
- 6.2.6. Kolloidosmotischer Druck (KOD)
- 6.2.7. Erythrozytenflexibilität (EF)
- 6.2.8. Erythrozytenaggregation (EA)

7. Diskussion

- 7.1. Ergebnisse in der Gruppe 1
- 7.2. Ergebnisse in der Gruppe 2
- 7.3. Gesamtbeurteilung

8. Zusammenfassung der Ergebnisse

9. Literatur

1. Einleitung

Die Ätiologie und Pathogenese der Migräne sind bis heute ungeklärt und Gegenstand zahlreicher Hypothesen (3,5,14,17,22,75,85). Moderne Vorstellungen gehen davon aus, daß es sich um eine zentrale, primär neurogene Erkrankung handelt, wobei die kranialen Gefäße erst sekundär betroffen werden (3,13). Als mögliche Ursache einer Migräneattacke wird u.a. eine cerebrale Hypoxie diskutiert (3). Die Migräne zeigt damit pathogenetische Übereinstimmungen mit cerebralen Ischämien (8,48,65,86,87,118,120), wobei die Migräne ein erhöhtes Risiko cerebraler Infarkte aufweisen soll (10,11,30). Darüberhinaus hat die hemiplegische Migräne eine ganze Reihe von klinischen Symptomen mit der transischämischen Attacke (TIA) gemeinsam (120). In der Pathogenese des Hirninfarktes sollen rheologische Parameter wie z.B. die Vollblutviskosität, die Plasmapviskosität, der kolloidosmotische Druck, der Hämatokrit, die Erythrozytenflexibilität und die Erythrozytenaggregation eine Rolle spielen und zwar im Sinne einer Viskositäts-erhöhung (33,79,88,89,91,92,101). Diese Viskositätsveränderungen sollen zu einer zentralen Minderdurchblutung mit konsekutiver Gewebshypoxie führen

(32,79,88,93).

Geht man davon aus, daß eine cerebrale Hypoxie eine Migräneattacke auslösen soll (3), ist zu diskutieren, ob dieser Hypoxie Veränderungen hämorrheologischer Parameter zugrundeliegen könnten und ob diese Störungen bereits im kopfschmerzfreien Intervall bestehen. Bis heute liegen dahingehend kaum Untersuchungen vor (21). Dies ist umso erstaunlicher, da z.B. β -Blocker, die vorrangig in der Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden, sowohl bei Gesunden als auch bei Erkrankungen mit erhöhter Viskosität die Blutfließeigenschaften verbessern können (7,38,82).

Mit dieser Arbeit soll deshalb untersucht werden, ob bei Patienten mit einer hemiplegischen Migräne im Vergleich zu Migränikern mit einer nichthemiplegischen Migräne (gewöhnliche Migräne) Veränderungen hämorrheologischer Parameter wie der Vollblutviskosität, der Plasmaviskosität, des kolloidosmotischen Druckes, des Hämatokrits, der Erythrozytenflexibilität und der Erythrozytenaggregation bestehen.

Es könnte damit nicht nur eine Untergruppe von Migränikern mit einem erhöhten Risiko cerebrovaskulärer Ischämien definiert werden, sondern sich daraus auch eventuell ein neues Therapiekonzept

für die Migräne ableiten lassen.

2. Grundlagen der Rheologie

2.1. Definitionen

Die Rheologie befaßt sich allgemein mit dem Fluß und der Deformation von flüssigen als auch festen Substanzen (68). Die Hämorheologie im besonderen beschäftigt sich mit der Fließfähigkeit des Blutes und der Gefäßperfusion. Unterschieden werden die "Mikrorheologie" (28), die sich mit molekularen und korpuskulären Komponenten des Blutes befaßt, und die klinische Hämorheologie.

Die Gefäßperfusion hängt im wesentlichen ab von der Druckdifferenz über arteriellem und venösem Gefäßschenkel, von der Herzpumpe, der Gefäßwandstruktur, der Autoregulation und dem Radius der Gefäße, dem Gefäßkaliber (das in Anpassung an den Energiebedarf des Gewebes variiert) und der Viskosität des Blutes (31,69).

2.2. Hämorheologische Parameter

Für die Hämorheologie bedeutsame Faktoren (69) sind u.a.:

- die Vollblutviskosität,
- die Plasmaviskosität,
- der kolloidosmotische Druck,

- der Zellvolumenanteil (Hämatokrit),
- die Erythrozytendeformabilität und
- die Erythrozytenaggregation.

Diese Parameter sollen im folgenden dargestellt werden.

2.2.1. Vollblut- und Plasmaviskosität

Die Viskosität ist definiert als innere Reibung einer Substanz an der jeweiligen Oberfläche. Sie ergibt sich aus dem Quotienten von Schubspannung und Schergeschwindigkeit:

Schubspannung (shear stress)

Viskosität = -----

Schergeschwindigkeit (shear rate)

Die Schubspannung entspricht der Kraft, die das Blut in den Gefäßen vorantreibt. Die Schergeschwindigkeit kann man mit der Blutflußgeschwindigkeit gleichsetzen. Dementsprechend ist die Kraft, die nötig ist, eine Flüssigkeit in Bewegung zu halten, proportional der resultierenden Strömungsgeschwindigkeit. Mit zunehmender Viskosität muß die Schubspannung zunehmen, um eine konstante Schergeschwindigkeit aufrechtzuerhalten.

Vollblut verhält sich im Gegensatz zu Blutplasma nicht wie eine sog. "unkomplizierte" Newtonsche

Flüssigkeit, was bedeutet, daß bei Vollblut für eine niedrige Strömungsgeschwindigkeit eine in der Relation größere Kraft benötigt wird als für eine höhere Fließgeschwindigkeit.

Eine besondere Eigenschaft von Vollblut ist die Fließspannung (yield stress). Sie ist definiert als niedrigste erforderliche Schubspannung, um Blut zum Fließen zu bringen. Ein weiteres Phänomen ist die Thixotropie. Sie kennzeichnet die Abhängigkeit der Viskosität von der Dauer der Einwirkung der Schubkräfte.

Im Gegensatz zu Vollblut ist Blutplasma eine "unkomplizierte" Newtonsche Flüssigkeit und weist bei allen Schergeschwindigkeiten dieselbe Viskosität auf. Die Viskosität von Plasma ist abhängig von der Temperatur sowie von der Konzentration und den Eigenschaften der Plasmaproteine (58,111). Bei niedrigen Eiweißkonzentrationen ist der Viskositätsanstieg praktisch linear zur Eiweißkonzentration, während bei höheren Konzentrationen die Viskosität rascher zunimmt. Ähnlich gestaltet sich die Abhängigkeit der Viskosität von Form und Größe der Moleküle (58,111,113): Je kleiner der Eiweißpartikel und je mehr er sich einer Kugelform nähert, desto geringer ist der Viskositätsanstieg. Dementsprechend beeinflusst das große und langge-

streckte Fibrinogenmolekül die Plasmaviskosität mehr als zum Beispiel IgM und die Albumine.

2.2.2. Kolloidosmotischer Druck (KOD)

Eine wichtige Größe für die Mikrozirkulation ist der kolloidosmotische Druck (KOD). Er bestimmt den transkapillären Flüssigkeitsaustausch und hat damit auch Einfluß auf das Plasmavolumen (55), das wiederum mit dem Hämatokrit (Hk) eng zusammenhängt. Der KOD ist abhängig von der Anzahl der gelösten Moleküle, wobei Albumine hier die wichtigste Rolle spielen.

Darüberhinaus wird die Plasmaviskosität beeinflusst durch die Lipid- und Kohlehydratkonzentration, den Hydratationszustand der Eiweißmoleküle, den pH, die Molekülfestigkeit, die Eiweißaggregationen sowie durch Fibrinogenkomplexe und -spaltprodukte (111,113). Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Hämorheologie ist, daß sich Plasma und Zellen in der Mikrozirkulation als zwei getrennte Phasen bewegen (50), wobei die Vollblutviskosität ganz wesentlich von der Fließeigenschaft des Plasmas abhängt.

2.2.3. Der Hämatokrit (Hk)

Die Erythrozyten bestimmen ganz entscheidend die Blutfluidität (44). Bei linearer Hk-Erhöhung nimmt die Viskosität exponentiell zu, was dadurch zustandekommt, daß bei laminarem Fluß die Strömung gleichsam um die Zellen herum erfolgt und damit ein höherer Widerstand überwunden werden muß (44). Die daraus resultierende erhöhte innere Reibung äußert sich als Viskositätsanstieg. Dieses sog. "Hyperviskositätssyndrom" zeigt sich z.B. bei der Polyzythämie, die durch einen erhöhten Hk und eine verminderte Erythrozytendeformabilität gekennzeichnet ist (98).

Den Leukozyten hingegen kommt unter physiologischen Bedingungen kaum Bedeutung für die Makrozirkulation zu. Allenfalls in der Mikrozirkulation können sie ein potentielles Strömungshindernis darstellen (102).

Die Thrombozyten sind für die Hämorheologie praktisch ohne Bedeutung, während ihnen bei der Mi-gräne eine besondere Rolle zukommen soll (3,22,25). Hinsichtlich der Aggregationsneigung soll hervor-gehoben werden, daß die Thrombozytenaggregation im Gegensatz zu rheologischen Prozessen ein irre-versibler Vorgang ist (44).

2.2.4. Die Erythrozytendeformabilität

Die zunehmende Spezialisierung der Gewebe im Laufe der Phylogenese erforderte eine stärkere Kapillarisation, wobei die Gefäßkaliber immer mehr abnahmen. So liegen die Kapillardurchmesser z.T. deutlich unter denen der Erythrozyten (44). Nur die Flexibilität und Deformabilität der Erythrozyten erlaubt ihre Passage durch enge Gefäßlumina, wobei die Erythrozyten in Anpassung an die Strömungsverhältnisse passiv verformt werden.

Die Deformabilität der Erythrozyten ist im wesentlichen abhängig von drei Faktoren (44):

1. die im Verhältnis zum Zellvolumen überproportionale Membranoberfläche (geometrischer Faktor)
2. die Membranflexibilität (Membranfaktor) und
3. die Fluidität des Zellinhalts (zytoplasmatischer Faktor).

Ad 1.:

Im Verhältnis zum Erythrozytenvolumen von $95 \mu\text{m}^3$ ist die Zelloberfläche mit $135 \mu\text{m}^2$ deutlich überproportioniert (44). Dieses Mißverhältnis entsteht dadurch, daß der Erythrozyt im Reifungsprozeß seinen Zellkern bei gleichbleibender Zelloberfläche verliert. Dadurch kann der an sich bikonkave

Erythrozyt jede nur mögliche Form einnehmen , im Extremfall sogar die Form eines Zylinders mit 2,8 μm Durchmesser (44).

Ad 2.:

Der Widerstand der Erythrozytenmembran gegenüber einer äußeren mechanischen Deformation ist äußerst klein; hierbei toleriert die Zelle jedoch nur eine geringe Dehnung und bleibt somit hinsichtlich der Oberflächengröße relativ konstant.

Außer diesen elastischen Eigenschaften zeigt die Erythrozytenmembran durch ihre Protein-Lipid-Doppelschicht auch visköse Qualitäten, wobei die Membranviskosität jedoch bedeutend höher ist als die Blutviskosität. Es dominiert also wie bei einem Festkörper die (insgesamt geringe) elastische Komponente (44).

Ad 3.:

Das Innere des Erythrozyten ist frei von Organellen, was ebenfalls die Verformbarkeit erhöht.

Insgesamt beeinflussen die Faktoren Erythrozytengeometrie, die erythrozytären viskoelastischen Membraneigenschaften und die Viskosität des Erythrozytenplasmas einzeln oder miteinander die Erythrozytenflexibilität und damit die Kapillarperfusion. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, daß sich die Erythrozytenmembran bei lamina-

rer Strömung ähnlich wie eine Panzerkette um die Zelle bewegt (105). Dadurch wird eine weitere Strömungsanpassung bewirkt.

2.2.5. Die Erythrozytenaggregation

Das Phänomen der Erythrozytenaggregation wurde bereits 1915 von Hess (63) beschrieben. Erythrozyten besitzen wie alle Teilchen mit proteinhaltigen Oberflächen die Fähigkeit der reversiblen Anheftung. Im Vergleich zur Agglutination, wo intraerythrozytäre Verbindungen durch Immunglobuline hergestellt werden, erfolgt bei der Aggregation die Brückenbildung zwischen den Erythrozyten durch Makroproteinmoleküle des Plasmas (44). Die große Zahl dieser an sich labilen Kontakte (Hydrogenbindungen oder elektrostatische Interaktionen) führt aber letztlich doch zu einer relativ stabilen Bindung der Erythrozyten aneinander (12). Die Aggregation verschlechtert im Gegensatz zur Deformabilität die Fließeigenschaften; bei niedrigen Flußgeschwindigkeiten behindern diese reversiblen Aggregate den Blutfluß. Neben Fibrinogen sind als natürliche Eiweißfraktionen auch Alpha-2-Makromoleküle und IgM an der Brückenbindung beteiligt (106). Um die Distanz zwischen den einzelnen Ery-

throzyten zu überbrücken, ist eine bestimmte Moleküllänge erforderlich. Je länger das Molekül ist, desto mehr Bindungsstellen können abgedeckt und damit die Bindungsstabilität erhöht werden. Ein großer Abstand zwischen den Zellen führt zu einer Abschwächung der abstoßenden Kräfte zwischen den Erythrozyten (44). Voraussetzung für die Aggregation ist die Deformabilität der Zelle (44).

Die Kräfte, die bei der Erythrozytenaggregation auftreten, sind folgendermaßen definiert (44):

$$F = F_a - F_e - F_s - F_d$$

F_a = bindende Kräfte durch Molekülbrücken

F_e = elektrostatische (abstoßende) Kräfte der Membran

F_s = desaggregierende Kräfte der Blutströmung

F_d = Kräfte, die für die Membrandeformation notwendig sind

Bei der Unterschreitung eines kritischen Wertes der Strömungskräfte entwickelt auch der Gesunde eine Seit-zu-Seit-Anlagerung seiner Erythrozyten (44). Die Aggregate sind im Gefäß vorwiegend im Mittelstrom lokalisiert, da dort die Schubspannung und die Schergeschwindigkeit am niedrigsten und die Strömungsgeschwindigkeit am höchsten sind.

Dieses als Axialmigration bezeichnete Phänomen beschreibt letztlich eine Phasentrennung: die den hohen Schubbelastungen ausweichenden Erythrozyten liegen zentral, wohingegen sich an den Gefäßwänden ein Plasmafilm bildet (plug-flow) (44). Aus dieser Phasentrennung bei differenten Flußgeschwindigkeiten resultieren je nach Gefäßdurchmesser unterschiedliche Konzentrationsverhältnisse der genannten Fraktionen und damit unterschiedliche Hk-Werte. Damit verringert sich mit abnehmendem Gefäßdurchmesser die Blutviskosität : bei enger werdendem Gefäßlumen nimmt die Zahl der Erythrozyten, die im Axialstrom fließen, ab, während an den Wänden ein sog. Plasmafilm entsteht (20). Durch diese als "Fahraeuseffekt" bekannte Viskositätserniedrigung wird in der Mikrozirkulation die Perfusion gefördert.

3. Die Bedeutung der Hämorheologie bei cerebralen Infarkten und bei der Migräne

Der vermutliche pathogenetische Zusammenhang zwischen cerebraler Ischämie und rheologischen Störungen ist vielfach untersucht worden (33,79,88,89,91,92,101). Bei Migränikern existieren bisher erstaunlich wenige Untersuchungen (6,21). Klinisch bestehen zwischen der Migräne, insbesondere der komplizierten Migräne, und cerebro-vaskulären Ischämien eine ganze Reihe von Übereinstimmungen. So ähneln die reversiblen neurologischen Symptome bei der hemiplegischen Migräne denen bei transischämischen Attacken (TIA) (120). Im folgenden soll deshalb auf Zusammenhänge zwischen Hirninfarkt und Migräne eingegangen und im Anschluß daran bisherige Ergebnisse hämorheologischer Untersuchungen bei der cerebralen Ischämie dargestellt werden.

3.1. Migräne und cerebrale Infarkte

Bei Patienten mit einer sog. komplizierten Migräne ähneln die neurologischen Ausfälle denen, die bei Zirkulationsstörungen im Bereich intrakranieller Gefäße auftreten. Gelegentlich bereitet die Unter-

scheidung zwischen TIA bzw. PRIND (prolonged reversible ischemic neurological deficit) und der hemiplegischen Migräne dem Kliniker erhebliche Schwierigkeiten, da bei der hemiplegischen Migräne die neurologischen Ausfälle die Kopfschmerzphase bis zu mehreren Tagen überdauern können (120). Allerdings kommt es nur in sehr seltenen Fällen zu persistierenden Ausfällen wie Gesichtsfelddefekten, halbseitigen sensiblen oder sensibel-motorischen Störungen bzw. Hirnnervenbeteiligungen (8).

Boisen (8) beschrieb 1975 sechs Patientinnen mit einer langjährigen Migräneauamnese, die während eines Migräneanfalls einen Hirninfarkt erlitten hatten. Das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Keine der sechs Frauen nahm orale Kontrazeptiva ein oder wies andere Risikofaktoren auf. Boisen vermutet, daß die durchschnittlich neun Tage andauernden Migräneattacken zu den Hirninfarkten geführt hatten.

Fisher (48) ist der Auffassung, daß die Symptome von Patienten mit rezidivierenden TIAs in ihrer Symptomatik sog. TMAs (transient migrainous accompaniments = fokale-neurologischen Ausfällen ohne begleitende Kopfschmerzen) von Migränikern ähneln. Bei der Untersuchung an 60 Patienten mit transien-

ten Defiziten wie Parästhesien, Aphasien, Dysarthrien, Paresen, Diplopien etc. ohne Kopfschmerzen kam er zu dem Schluß, daß diese Defizite migränoiden Ursprungs sind, wobei jedoch bei diesen Patienten keine Angaben hinsichtlich einer Migräneanamnese gemacht werden.

Welch et al. (118) untersuchten Gamma-Aminobuttersäure (GABA), einen zentralen Neurotransmitter, sowie cyclo-AMP (c-AMP) im Liquor und Plasma von Hirninfarktpatienten, bei Migränikern während der Attacke und im kopfschmerzfreien Intervall sowie bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen im schmerzfreien Intervall. Sowohl GABA als auch c-AMP sind am cerebralen Energiemetabolismus und zentralen synaptischen Prozessen beteiligt. GABA soll dabei als zentraler Neurotransmitter fungieren. C-AMP ist an der Glykogenolyse und der anaeroben Glykolyse beteiligt. Ein erhöhter c-AMP-Spiegel soll nach Welch et al. Ausdruck eines verminderten oxidativen Glukosemetabolismus mit erniedrigter ATP-Synthese sein.

Bei den Spannungskopfschmerzpatienten und Migränikern konnte im kopfschmerzfreien Intervall kein GABA nachgewiesen werden, jedoch bei 14 von 28 Patienten mit einem cerebralen Infarkt oder einer vertebrovasilären Ischämie und bei allen Migräni-

kern während der Attacke. Welch et al. konnten außerdem sowohl bei allen Infarktpatienten als auch bei allen Migränikern (während oder innerhalb von 48 Stunden nach der Kopfschmerzphase) signifikant erhöhte c-AMP-Werte im Liquor nachweisen. Die Autoren sind der Meinung, daß die Erhöhungen von GABA und c-AMP auf Störungen des cerebralen Metabolismus während der Ischämie zurückzuführen sind und zwar sowohl beim Hirninfarkt als auch bei der Migräne. Bemerkenswert ist, daß auch während der TIA's GABA im Liquor nachweisbar war.

Cala und Mastaglia (15) untersuchten 1976 computertomographisch 46 Migränepatienten mit einer Migräneanamnese von bis zu 18 Jahren, wobei Angaben über den Zeitpunkt der Untersuchungen (während der Attacke oder im kopfschmerzfreen Intervall) fehlen. Sie fanden dabei in sechs Fällen kleine Infarktareale (im medialen occipitalen Cortex z.T. bilateral oder im Temporallappen), bei 21 Patienten Ödeme (frontal gelegen, und zwar bilateral in 15, unilateral in vier Fällen und in zwei Fällen ausgeprägter auf der Kopfschmerzseite und/oder kontralateral zur Seite der sensorischen Auraphänomene) und bei acht Migränikern eine nicht näher beschriebene Atrophie.

Hungerford et al. (65) untersuchten 1976 computer-

tomographisch 53 Migräniker. 25 von ihnen wiesen abnorme CT-Befunde auf. Von 13 Patienten mit nicht näher definierten neurologischen Folgeerscheinungen zeigten 11 abnorme CT-Befunde, wobei Häufigkeit und Schweregrad der pathologischen Befunde mit dem Schweregrad der neurologischen Symptomatik korrelierten. Es fanden sich fokale und generalisierte Atrophien sowie Infarkte. Von 13 Patienten mit einer hemiplegischen Migräne hatten sechs normale CT's, zwei zeigten eine generalisierte, einer eine fokale Atrophie, drei hatten Infarkte und ein Patient zeigte nicht näher beschriebene Veränderungen. Acht dieser 13 Patienten wiesen ein **permanentes** neurologisches Defizit auf; zwei davon hatten unauffällige CT's, und zwei wiesen Infarkte auf; die restlichen vier Fälle sind nicht beschrieben.

Auch aus den computertomographischen Untersuchungen von Boulay et al. 1983 (10) an 53 Migränikern ergab sich eine Beziehung zwischen langjähriger Migräneanamnese und cerebraler Atrophie, wobei Männer mehr als Frauen betroffen waren.

Die Validität dieser Studien muß allerdings in Zweifel gezogen werden, insbesondere da die verschiedenen Migräneformen insgesamt ungenau definiert und beschrieben worden waren. Bousser et al.

(11) werten in einem kritischen Übersichtsartikel nur den bei einer klassischen Migräneattacke auftretenden Hirninfarkt als "echten" Migräneinfarkt. Insgesamt stellt ein Hirninfarkt als Folge einer Migräneattacke ein eher seltenes Ereignis dar (11).

Olesen (86) untersuchte die Hirndurchblutung (CBF) bei sieben Patienten mit einer klassischen Migräne und fand in der Auraphase eine Oligämie, die auch in der Kopfschmerzphase nachweisbar war. Die Minderperfusion begann occipital und breitete sich mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/sec nach frontal aus. Die Messungen des CBF erfolgten mit einer SPET (single photon emission tomography) nach Xenon-133-Inhalation. Die Erniedrigung des CBF bei den Patienten mit klassischer Migräne betrug im Durchschnitt 35%, wobei dieses Durchblutungsdefizit auch durch verschiedene Funktionstests wie Augenöffnen, Zuhören, Sprechen und Handbewegungen in keiner Weise beeinflusst werden konnte. Bei Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne konnten unter Anwendung der gleichen Untersuchungstechnik keinerlei Störungen des CBF vor oder während der Kopfschmerzattacke nachgewiesen werden (87). Die CBF-Untersuchungen von Olesen wurden mit wesentlich sensibleren Meßtechniken als frühere CBF-

Messungen durchgeführt. Sie sind damit auch den vorher genannten CT-Studien überlegen. Darüberhinaus wurden verschiedene Migräneformen untersucht, wodurch Olesen erstmalig nachweisen konnte, daß Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne im Gegensatz zu denen mit klassischer Migräne keine Störungen der Hirndurchblutung aufweisen.

3.2. Cerebrale Ischämien und Hämorheologie

Um rheologische Veränderungen an Schlaganfallpatienten zu verstehen und zu deuten, soll kurz auf die Pathophysiologie der Hirndurchblutung eingegangen werden.

Nach Zwiener (123) hängt die Hirndurchblutung von drei Faktoren ab:

1. der zerebralen Gefäßweite,
2. dem effektiven Perfusionsdruck und den
3. Fließeigenschaften des Blutes

Ad 1.:

Im Blutdruckbereich von 70-170 mmHg wird die cerebrale Durchblutung durch die sog. myogene oder bariogene Autoregulation (Baylisseeffekt) geregelt. Darüberhinaus hängt die Gefäßweite von metabolischen Faktoren ab, insbesondere vom arteriellen

pCO₂ und dem perikapillären Gewebs-pH-Wert. Der sympathischen bzw. cholinergen Innervation kommt kaum eine Bedeutung zu (123).

Ad 2.:

Der effektive Perfusionsdruck ist aufgrund von Autoregulationsmechanismen im Bereich von 80-180 mmHg, nicht aber bei extremer Hypo- oder Hypertonie, unabhängig vom arteriellen Blutdruck (123).

Ad 3.:

Die Blutfließigenschaften haben physiologisch kaum, pathophysiologisch aber einen entscheidenden Einfluß auf die Hirndurchblutung. Bei extremer Strömungsverlangsamung nimmt die Viskosität zu. Die Viskosität als auch die Sauerstofftransportkapazität wird vom Hämatokrit beeinflusst. Eine optimale Sauerstoffversorgung des Gewebes liegt bei einem Hk von 30% vor, während bei erhöhtem Hk (z.B. bei einer Polyglobulie und Polyzythämie) die Hirndurchblutung und damit die Sauerstoffversorgung deutlich abnimmt.

Das Hirninfarktrisiko nimmt bei einem Hk von über 46% deutlich zu (117). Thomas et al. (116) konnten in einer Studie zeigen, daß Patienten mit Hk-Werten zwischen 47 und 53% im Vergleich zu Werten zwischen 36 und 46% eine deutlich verringerte Hirndurchblutung aufweisen. Diese reziproke Be-

ziehung zwischen cerebralem Blutfluß und Hämatokritwerten über 30% ist von einer ganzen Reihe von Autoren bestätigt worden (54,62,68).

Patienten mit einer cerebralen Ischämie zeigten auch Auffälligkeiten hinsichtlich der Erythrozytenaggregation und -deformabilität. Ott et al. (92) fanden eine erhöhte Aggregationsneigung und eine reduzierte Flexibilität der Erythrozyten. Dem Plasmafaktor Fibrinogen wird dabei eine "Zell-Zell-Interaktionsrolle" (92) sowohl bei den Erythrozyten als auch den Thrombozyten zugesprochen; diese Interaktion soll bei cerebrovaskulären Erkrankungen gestört sein und damit eine erhöhte Aggregationsneigung sowohl der Thrombozyten als auch der Erythrozyten bewirken. Ott et al. deuten die signifikant erhöhten Fibrinogenspiegel als Reaktion auf die cerebrale Ischämie.

Sakuta (101) untersuchte bei 48 Patienten mit einem frischen Hirninfarkt u.a. die Erythrozytendehformabilität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 116 Probanden. Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe verringerte sich mit zunehmendem Alter der Deformabilitätsindex (DI). Insgesamt lag in der Patientengruppe der DI niedriger als bei der Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied über dem 50. Lebensjahr statistisch

signifikant war.

Dormandy (33) beschreibt ebenfalls beim frischen Hirninfarkt eine verminderte Erythrozytendeformabilität mit langsamer Besserung nach zehn Tagen. Pollock und Harrison (96) hingegen fanden bei 16 Patienten mit TIAs bzw. 26 Patienten mit einem Hirninfarkt, der länger als drei Monate zurücklag, keine Unterschiede im DI im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 42 gesunden Probanden.

Ott et al.(88,89) konnten bei Patienten mit einem Multiinfarktsyndrom in nahezu 50 % ein sog. Hyperviskositätssyndrom nachweisen, wobei neben einer Hämatokriterhöhung (Hk größer 50%) u.a. eine Hyperfibrinogenämie und/oder eine gesteigerte spontane Thrombozytenaggregation bestand.

Von besonderer Bedeutung ist dabei auch die Vollblutviskosität, da sie bei verschiedenen Fließgeschwindigkeiten gemessen werden kann. Ott verglich in einer Studie 50 TIA-Patienten (88,89) mit einer altersentsprechenden Kontrollgruppe und untersuchte die Blutviskosität bei vier verschiedenen Schergeschwindigkeiten und einer konstanten Temperatur von 37⁰C. Bei den TIA-Patienten fand sich eine signifikante Erhöhung der Blutviskosität bei erniedrigten Schergeschwindigkeiten. Gerade diese niedrigen Schergeschwindigkeiten betreffen v.a.

die Mikrozirkulation (88,89) und führen zu einer Durchströmungsverlangsamung mit neurologischen Ausfällen.

Die Hk-Werte der TIA-Patienten lagen zwar noch im Normbereich, waren aber im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Bei einer ähnlichen Untersuchung an 50 Patienten mit einer Enzephalomalazie, deren Diagnosekriterien von Ott allerdings nicht näher spezifiziert wurden, ergab sich bei allen Schergeschwindigkeiten eine Viskositäts-erhöhung und darüberhinaus eine noch deutlichere Erhöhung des Hk (79).

Perri und Guerrini (94) untersuchten an 23 TIA-Patienten zwischen 51 und 74 Jahren sowie an neun Patienten zwischen 52 und 71 Jahren mit einem frischen, computertomographisch nachgewiesenen Hirninfarkt initial und im Längsschnitt die Vollblut-, Plasma- und Serumviskosität, den Hk, die Fibrinogen- und β -Thromboglobulinspiegel sowie die Erythrozytenfilterabilität. Die Kontrollgruppe bestand aus 140 altersentsprechenden Probanden. Es handelt sich um die einzige Studie, bei der praktisch alle rheologisch bedeutsamen Parameter gemessen wurden. Bei den Infarktpatienten zeigten sich eine statistisch signifikante Erhöhung der Vollblutviskosität, des Fibrinogenspiegels und des

Hk sowie eine verringerte Erythrozytenfiltrationsrate. Vollblutviskositäts- und Erythrozytenfiltrationsänderungen waren am ausgeprägtesten im frischen Infarktstadium und zeigten eine zunehmende Normalisierung parallel zur Verbesserung des klinischen Bildes. Der Anstieg des Plasmafibrinogens trat mit einer Verzögerung auf und zeigte keine Korrelation zur Plasmaviskosität. Der β -Thromboglobulinspiegel war ebenfalls initial stark erhöht und nahm entsprechend der Normalisierung der rheologischen Parameter wieder ab. Bei den TIA-Patienten war ebenfalls ein Anstieg der Vollblutviskosität, der Plasmaviskosität sowie des Fibrinogen- und β -Thromboglobulinspiegels zu verzeichnen. Die Erythrozytenfiltrationsrate nahm ab. Die rheologischen Veränderungen korrelierten mit der Dauer der neurologischen Symptomatik.

Zusammenfassend besteht offenbar bei Patienten mit cerebralen Ischämien eine Störung rheologischer Parameter wie z.B. der Vollblutviskosität, der Erythrozytenaggregation, der Erythrozytenflexibilität und des Hk, wobei die Störungen der Fließeigenschaften mit dem Schweregrad der cerebralen Symptomatik zunehmen.

3.3. Migräne und Hämorheologie

Aus den Gemeinsamkeiten zwischen Migräne und cerebralen Ischämien ergibt sich die Frage, ob bei beiden Krankheitsbildern vergleichbare rheologische Störungen vorliegen könnten. Bei der TIA wie im Prodromalstadium der Migräne kommt es zu einer Reduktion der Hirndurchblutung, bevorzugt in den Arealen, die für das neurologische Defizit verantwortlich sind (84). In den von der Ischämie betroffenen Gefäßterritorien liegt eine erniedrigte Flußgeschwindigkeit mit erhöhter Viskosität vor (100). Geht man davon aus, daß es bei der Migräne zu einer lokalisierten Ischämie kommt, müßte in der Phase des neurologischen Defizits eine erhöhte Blutviskosität nachweisbar sein. So berichteten Blau und Davis (6) 1971 über intravaskuläre Erythrozytenaggregate in den Konjunktivalgefäßen von Migränikern.

Covelli e.a. (21) untersuchten als erste bei 36 Kopfschmerzpatienten die Erythrozytendeformabilität. Es handelte sich um 17 Migräniker (vier Patienten mit klassischer, sieben Patienten mit gewöhnlicher Migräne, sechs Migräniker mit "Intervallkopfschmerz") und zehn Patienten mit einem Spannungskopfschmerz. Die Erythrozytendeformabili-

tät war aber nur bei Patienten mit einem Spannungskopfschmerz signifikant erniedrigt, wohingegen die Migräniker ähnliche Werte wie die Kontrollpersonen aufwiesen. Nach Behandlung mit Flunarizin, einem Calciumantagonisten, zeigte sich bei den 11 Patienten mit klassischer oder gewöhnlicher Migräne ab dem 35. Behandlungstag eine signifikante Zunahme der Erythrozytendehformabilität.

Da die Studie primär den Einfluß von Flunarizin auf die Blutfließeigenschaften zeigen sollte und insgesamt nur wenige Patienten untersucht wurden, sollten diese Ergebnisse vorerst zurückhaltend gewertet werden.

Ferner ist bei Migränikern eine Dysfunktion der Thrombozyten im Sinne einer erhöhten Aggregationsneigung bekannt (3,22,25). Die Thrombozytenaggregate bewirken in der Mikrozirkulation eine Verlangsamung der Fließgeschwindigkeit mit konsekutiver Erhöhung der Viskosität und der Erythrozytenaggregation (100). Dementsprechend werten Lechner und Ott (79) die gesteigerte Thrombozytenaggregation in Kombination mit einer Zunahme der Viskosität als Risikofaktor für einen cerebralen Insult.

Amery (3) geht in seiner Hypoxietheorie der Mi-

grüne davon aus, daß eine Migräneattacke als Folge eines erhöhten cerebralen Sauerstoffbedarfs, der in eine Hypoxie mündet, entsteht. Die Migräniker sollen eher dazu neigen, eine solche cerebrale Hypoxie zu entwickeln bzw. besonders empfindlich auf eine bestehende Hypoxie zu reagieren. Neben dieser Hypoxie soll eine Vielzahl biochemischer und hämodynamischer Faktoren sowie hämatologischer Veränderungen zur vollen Ausprägung des Migräneanfalls führen. Eine Hk-Erhöhung wie beim Hirninfarkt könnte durchaus eine solche Hypoxie auslösen. In diese Hypoxietheorie würde sich auch einfügen, daß sowohl Dormandy (31) als auch Pollock und Harrison (96) übereinstimmend eine erniedrigte Deformabilität der Erythrozytenmembran im Rahmen einer Hypoxie nachweisen konnten. Interessant ist auch die Korrelation von Migräne und Hyperlipoproteinämie vom Typ IV nach Fredrickson (22), da der erhöhte Triacylglycerolplasma Spiegel zu einer erhöhten Plättchenaggregation und Plasmaviskosität führen soll.

β -Blocker sind heute Mittel der ersten Wahl in der Prophylaxe der Migräne (95). Auch der Calciumantagonist Flunarizin, dem ein Effekt auf rheologische Parameter nachgesagt wird, soll ein wirksames Prophylaktikum in der Migränetherapie sein

(21). Der Wirkungsmechanismus sowohl der β -Blocker (95) als auch des Flunarizins (21) bei der Migräne ist letztendlich aber noch ungeklärt.

Matrai et al. (82) wiesen 1984 darauf hin, daß mit β -Blockern eine Erhöhung der Blutfluidität erreicht werden kann. β -Blocker sollen über eine Verbesserung der Blutviskosität und Erythrozytenflexibilität eine Perfusionserhöhung im hypoxischen Stromgebiet herbeiführen. Ernst (38) fand bei zehn gesunden Probanden unter Metoprolol einen signifikanten Abfall der Plasmaviskosität und eine signifikante Zunahme der Erythrozytenfilterabilität, die sogar noch eine Woche nach Absetzen des Metoprolols nachweisbar waren. Blume et al. (7) erreichten bei 20 Patienten mit einer arteriellen Verschußkrankheit unter Metoprolol eine signifikante Verbesserung der Erythrozytenflexibilität und eine Verminderung der Erythrozytenaggregation. β -Blocker scheinen also sowohl bei Gesunden als auch bei Erkrankungen mit gestörten rheologischen Parametern die Blutfließeigenschaften günstig zu beeinflussen.

4. Fragestellung

Zwischen der Migräne, insbesondere der hemiplegischen Migräne, und cerebrovaskulären Ischämien bestehen eine Reihe von Gemeinsamkeiten (8,30,48,67,86,87,118,120). So soll es während des Prodromalstadiums der Migräne zu einer cerebralen Minderperfusion mit lokaler Ischämie und Hypoxie kommen (3). Störungen rheologischer Parameter im Sinne einer Viskositätserhöhung sind aus der Literatur sowohl bei der TIA als auch beim Hirninfarkt bekannt (33,79,88,89,91,92,101). Bei der Migräne sind rheologische Parameter bislang kaum geprüft worden (21).

Es soll deshalb untersucht werden, ob bei der Migräne, insbesondere bei der hemiplegischen Migräne, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Veränderungen rheologischer Parameter schon im kopfschmerzfreien Intervall nachweisbar sind. Es würden sich damit neue Aspekte ergeben sowohl hinsichtlich der Pathogenese der Migräne als auch hinsichtlich des Risikos cerebrovaskulärer Komplikationen bei Migränikern.

Darüber hinaus könnten sich neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen, bedenkt man den nachgewiesenen günstigen Effekt solcher migränewirksamen

Substanzgruppen wie den β -Blockern und des Calciumantagonisten Flunarizin auf rheologische Parameter.

5. Material und Methodik

5.1. Patienten- und Kontrollgruppe

In die Studie aufgenommen wurden 37 Migräniker (24 Frauen, 13 Männer) der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München im Alter zwischen 15 und 49 Jahren. Die Untersuchungen wurden zwischen Mai und Dezember 1984 durchgeführt. Bei 25 Patienten (17 Frauen, 8 Männern) im Alter zwischen 27 und 49 Jahren ($\bar{x} = 38,92$; $\pm 5,96$) bestand eine "gewöhnliche Migräne" (Gruppe 1). 12 Patienten (7 Frauen, 5 Männer) im Alter zwischen 15 und 45 Jahren ($\bar{x} = 25,33$; $\pm 9,23$) litten unter einer "hemiplegischen Migräne" (Gruppe 2).

Die Kontrollgruppe für die Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne bestand aus 26 gesunden Probanden (17 Frauen, 9 Männer) im Alter zwischen 19 und 50 Jahren ($\bar{x} = 37,38$; $\pm 9,16$). Die Kontrollgruppe für die Patienten mit einer hemiplegischen Migräne bestand aus 12 gesunden Probanden (7 Frauen, 5 Männer) im Alter zwischen 15 und 45 Jahren ($\bar{x} = 26,92$; $\pm 7,34$).

Die Diagnose einer Migräne wurde nach den Krite-

rien des "Ad Hoc Committee on Classification of Headache" (1) und der World Federation of Neurology (122) gestellt. Alle Patienten litten mindestens zwei Jahre unter einer Migräne und wiesen darüber hinaus keine anderen Kopfschmerzen auf. Die Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne wiesen Kopfschmerzen ohne Prodromi auf. Bei den Patienten mit einer hemiplegischen Migräne handelte es sich um Migräniker mit einem sensibel-motorischen Halbseitendefizit, das in der Auraphase der Migräne einsetzte und entweder mit Beginn der Kopfschmerzen verschwand oder bis zu deren Ende anhielt.

Bei allen Patienten wurde eine vollständige Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Messung der rheologischen Parameter erfolgte im kopfschmerzfreien Intervall und frühestens fünf Tage nach einer Migräneattacke. Um eine Beeinflussung der Viskositätsparameter zu vermeiden, galten folgende Ausschlußkriterien:

- Hypertonie (RR > 160/100)
- klinisch manifeste Arteriosklerose
- durchgemachter Myokardinfarkt
- Vaskulo- oder Koagulopathien
- vorausgegangenes cerebro-vaskuläres Ereignis (TIA, PRIND, manifester Hirninfarkt)

- tiefe Venenthrombose
- Claudicatio intermittens
- Herzklappenersatz
- Herzklappenfehler
- aktueller Infekt
- Schwangerschaft
- Nikotingenuß
- Einnahme von oralen Antikonzeptiva
- Einnahme von Steroiden
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern
- Einnahme von Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten
- Einnahme von Antidepressiva
- Behandlung mit immunsuppressiven Substanzen während der letzten sechs Monate
- hämorrhagische Diathese (definiert als Quick < 70%, PTT > 40 sec, Thrombozyten < 150000, Hb < 12 g/dl, Erythrozyten < 4,4 Mio, Leukozyten < 4000)
- Erkrankungen des blutbildenden Systems z.B. Anämie, Polyzythämie, Leukämie, Thrombozytose, Makroglobulinämie
- Hyperurikämie (definiert als: Harnsäure > 6,5 mg/dl für Frauen, >8,1 mg/dl für Männer)

Zur Überprüfung der laborchemischen Ausschlußkriterien wurden sowohl bei den Kopfschmerzpatienten als auch bei der Kontrollgruppe folgende Blutuntersuchungen vorgenommen:

- | | |
|----------------|----------------|
| - Blutzucker | - Harnsäure |
| - Cholesterin | - Quick-Wert |
| - Triglyceride | - PTT |
| - GOT | - Thrombozyten |
| - GPT | - Hämoglobin |
| - Bilirubin | - Erythrozyten |
| - Kreatinin | - Leukozyten |

5.2. Untersuchungen der rheologischen Parameter

Am liegenden Patienten wurden zwischen acht und 12 Uhr morgens 20 ml Blut mittels eines Butterfly-19 Venisystems abgenommen. Die Blutprobe wurde in zwei heparinisierte Röhrchen (12,5 U/ml Lithiumheparin) gegeben. Innerhalb von zwei Stunden wurden im hämorheologischen Labor der Klinik für Physikalische Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München die folgenden Messungen vorgenommen:

- Vollblutviskosität
- Hämatokrit
- Erythrozytenaggregation
- Erythrozytenflexibilität

- Plasmaviskosität und
- kolloidosmotischer Druck.

Aus technischen Gründen konnten die Erythrozytenaggregation und der kolloidosmotische Druck nur bei 24 von den 25 Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne bestimmt werden. Von den 12 Patienten mit einer hemiplegischen Migräne konnten der kolloidosmotische Druck nur bei sieben und die Erythrozytenaggregation nur bei 11 Patienten ermittelt werden.

5.2.1. Vollblutviskosität, Fließspannung und Hämatokrit

Die Vollblutviskosität wurde mit Hilfe des "Carri-Med Controlled Stress Rheometers" gemessen (24). Dabei befindet sich das zu untersuchende Blut zwischen zwei Zylindern, von denen einer stationär, der andere beweglich ist. Die Probe wird einer bestimmten Schubspannung ausgesetzt, wodurch sich der bewegliche Zylinder zu drehen beginnt. Die Rotationsgeschwindigkeit des Zylinders gilt als Maß für die Viskosität des Blutes und wird in $\text{mPa} \times \text{s}$ angegeben. Die Messungen können bei verschiedenen Schubspannungen vorgenommen werden. Zur Bestimmung der Fließspannung wird die

Schubspannung so lange kontinuierlich erhöht, bis der Fließpunkt erreicht ist. Der erhaltene Wert wird in $\text{dyn} \times \text{cm}^{-2}$ angegeben.

Vorteile der Methode sind die Möglichkeit, bei konstanter Temperatur zu messen, und die Luftlagerung der bewegenden Teile, wodurch praktisch kein Reibungsverlust entsteht. Im Gegensatz zu den auf Torsionsmessungen beruhenden Viskosimetern ist dieses Instrument zudem unabhängig von einwirkenden Vibrationskräften. Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse kann jedoch durch Luftbläschen, die beim Einfüllen der Probe entstehen, beeinträchtigt werden. Außerdem kann während der Zeitspanne zwischen Einfüllen und Meßbeginn eine Sedimentierung stattfinden, die zu einer Phasentrennung und damit erniedrigten Viskositätswerten führen könnte.

Praktisches Vorgehen:

3 ml heparinisiertes Vollblut werden nach Temperaturäquilibration auf 37°C in die Doppelspaltmeßgeometrie des Viskometers gefüllt. Dann taucht ein Zylinder in die Probe ein. Anschließend gibt man eine bestimmte Schubspannung vor, mit der der eingetauchte Zylinder angetrieben wird. Die Messungen werden bei sechs verschiedenen Schubspan-

nungen vorgenommen (V-Visk-1 bis -6: 0,422; 0,843; 1,684; 4,215; 8,43; 16,86 dynXcm⁻²). Die sich ergebende Rotationsgeschwindigkeit des Zylinders dient als Maß für die Vollblutviskosität.

Um neben den nativen auch standardisierte Viskositätswerte zu erhalten, bestimmt man anschließend den Hämatokrit (Doppelbestimmung in Glaskapillaren nach fünfzehnminütigem Zentrifugieren) und berechnet damit die standardisierte Vollblutviskosität auf Hk 45 nach der Formel:

$$0,45/Hk$$

Viskosität bei Hk 45 = (Viskosität bei rel. Hk)

Die Ermittlung der Fließspannung erfolgt bei stillstehendem Zylinder. Hierbei wird die Schubspannung bis zum Erreichen des Fließpunktes allmählich erhöht.

5.2.2. Erythrozytenflexibilität

Die Erythrozytenflexibilitätsbestimmung wurde mit Hilfe des Filtrationsverfahrens nach Dodds und Dormandy (29) bestimmt. Das Prinzip besteht darin, daß Erythrozyten ein Nucleporefilter mit Porengrößen unterhalb des Erythrozytendurchmessers nur dadurch passieren können, daß sie sich verformen.

Rigide Zellen passieren den Filter langsamer oder gar nicht. Aus der Anzahl an Erythrozyten, die innerhalb einer min den Filter passieren können, wird die Deformabilität errechnet. Als Suspension für die Erythrozyten wird Blutplasma verwendet. Das Filtrat wird anschließend mit Transformationslösung aufgefüllt, um die Erythrozyten zu hämolysieren. Danach erfolgt eine photometrische Messung des Hämoglobins bei 540 nm, wobei 10 ml Hämolysat einer unfiltrierten Probe als Referenzwert dienen. Der Mittelwert des Hämoglobins im Filtrat wird dann in Relation gesetzt zum Hb der nicht filtrierten Probe. Damit ergibt sich ein Maß für die Erythrozytenzahl, die während 1 min den Filter passieren konnte im Vergleich zur Zahl aller Erythrozyten, die den Filter hätten durchfließen können. Der Deformabilitätsindex (DI) mit Werten zwischen 0 und 1 errechnet sich folgendermaßen:

$$DI = \frac{\text{optische Dichte des Filtrats}}{\text{optische Dichte der unfiltrierten Suspension}}$$

Ein Vorteil der Methode ist die Möglichkeit der Mehrfachbestimmung. Nachteile sind die zahlreichen Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können.

So sollen die Anzahl an Leukozyten, die Plasmaviskosität, Zellen nichtleukozytären Ursprungs (83), Temperatur, pH-Wert, Sauerstoffsättigung und Osmolalität (73) Auswirkungen auf den DI haben.

Praktisches Vorgehen:

Eine heparinisierte Blutprobe von 10 ml wird 15 min lang bei 1500 g zentrifugiert. Anschließend werden 3 ml Überstehendes Plasma mit einer Eppendorfpipette aufgenommen und mit 3 Tropfen Erythrozytensediment vermischt. Von dieser Suspension werden zweimal 1 ml mittels Schwerkraft durch Nucleoporefilter mit der Porengröße $5\text{ }\mu\text{m}$ 60 sec lang in zwei Reagenzgläser filtriert. Vom Rest der Suspension wird 1 ml unfiltriert in ein drittes Reagenzglas gegeben und daraufhin alle Gläser mit 10 ml Transformationslösung aufgefüllt. Nach Durchmischung jedes Röhrchens erfolgt die photometrische Messung der drei Proben bei 540 nm und Zimmertemperatur. Anschließend wird für jede filtrierte Probe der Deformabilitätsindex bestimmt. Aus den beiden erhaltenen Indices wird der Mittelwert errechnet.

5.2.3. Erythrozytenaggregation

Die Erythrozytenaggregation wurde mit Hilfe des Erythrozytenaggregometers Myrenne 70 (36,110) gemessen. In der Meßkammer befindet sich ein transparenter Kegelplatteviskosimeter, der ringförmig mit Infrarotlicht durchstrahlt wird. Zu Beginn der Messung wird ein Leerwert bei nicht gefüllter Kammer als Referenzwert für die eingestrahlte Intensität gemessen. Anschließend werden 30 μ l Blut auf die Spitze des Kegels gegeben und 60 sec lang bei $D = 660 \text{ s}^{-1}$ geschert, wobei die Erythrozyten in dieser Zeit vollständig desaggregiert werden. Nach abruptem Stoppen der Scherung setzt die Erythrozytenaggregation ein. Je nach Aggregationsneigung bilden sich jetzt innerhalb von 1 bis 60 sec die Aggregate aus. Dabei entstehen in der Probe Plasmalücken, die zu einer Erhöhung der Transparenz führen. Über eine lichtemittierende Diode (Wellenlänge = 900 nm) wird Infrarotlicht durch die Probe geschickt und von einer Photodiode registriert. Die Aggregation beeinflusst die optische Dichte der Meßsuspension und damit die Intensität des Lichtsignals, die mit der Meßdauer exponentiell zunimmt. Diese Transmissionszunahme kann photometrisch erfaßt werden. Bestimmt wird hierbei

die Fläche unterhalb der Exponentialkurve und zwar innerhalb der ersten 10 sec nach Beginn der Aggregationsphase. Bei hoher Aggregationsneigung ist der Kurvenverlauf steil mit einer entsprechend großen Fläche unterhalb der Kurve. Da die Aggregation sehr rasch abläuft, erhält man bereits nach spätestens einer min den dimensionslosen Aggregationswert. Mehrfachmessungen können vorgenommen werden.

Vorteilhaft ist die kurze Untersuchungszeit. Ein Nachteil der Methode ist die Zeitabhängigkeit, da die Meßwerte im Verhältnis zur Zeit fast linear abfallen (36). Darüberhinaus beeinflußt der Hk die Erythrozytenaggregation deutlich (36). Im klinisch wichtigen Bereich zwischen Hk 30 bis Hk 50 besteht kein lineares Verhältnis zwischen Hk und Erythrozytenaggregationswert, weshalb der Einfluß des Hk auch nicht mathematisch durch Standardisierung eliminiert werden kann.

Praktisches Vorgehen:

Zunächst wird der Leerwert bei nicht gefüllter Kammer bestimmt. Anschließend werden mit einer Eppendorfpipette 30 µl heparinisiertes Vollblut auf die Spitze des Kegels in der Meßkammer gegeben und nach Schließen des Deckels in einer Dreifach-

bestimmung die Aggregationswerte abgelesen und der Mittelwert errechnet.

5.2.4. Plasmaviskosität

Für die Ermittlung der Plasmaviskosität wurde ein Coulter-Harkness Viskometer benutzt (59). Das Prinzip des Geräts besteht darin, daß bei vorgegebenem Druck die Zeit gemessen wird, die ein konstantes Volumen benötigt, um durch eine waagerechte Kapillare zu fließen. Die gesamte Meßapparatur befindet sich in einem Wasserbad von 37 °C. Ein bedeutsamer Nachteil dieser Methode ist, daß geringe Temperaturschwankungen bereits erhebliche Viskositätsänderungen hervorrufen können. Vorteilhaft ist, daß nur geringe Mengen Plasma benötigt werden.

Praktisches Vorgehen:

Nach fünfzehnminütigem Zentrifugieren von 10 ml heparinisiertem Blut wird das überstehende Plasma abpipettiert und in das in einem Wasserbad von 37°C getauchte Meßgerät gefüllt. Nach einminütiger Temperaturäquibrierung fließt das Plasma während der Messung durch eine schmale Glaskapillare mit einem Durchmesser von 200 x 0,30 mm. Bei gleich-

bleibendem Druck und konstantem Volumen wird elektronisch die Zeit bestimmt, in der das Plasma durch die Kapillare fließt. Vergleichsmessungen mit ebenfalls temperaturäquilibriertem Wasser dienen der Ermittlung der relativen Viskosität des Plasmas zu Wasser. Die absolute Viskosität des Plasmas errechnet sich folgendermaßen:

Durchflußzeit des Wassers x absolute Viskosität von H₂O bei 37⁰C

Durchflußzeit des Plasmas

Die endgültige Plasmaviskosität errechnet sich aus dem Mittelwert von vier Messungen.

5.2.5. Kolloidosmotischer Druck

Der kolloidosmotische Druck wurde mit Hilfe des Osmomat 050 (Gonotec) gemessen (43). Dieses Gerät besitzt eine semipermeable Membran, die zwei Flüssigkeitsreservoirs (Kammer A und B) trennt, von denen jede ein Volumen von ca. 10 µl besitzt. In der unteren Kammer (B) ist ein Drucktransducer (piezoelektrisches Element) untergebracht; die obere Kammer (A) steht mit einer automatischen Spüleinrichtung in Verbindung. Vor der Messung

befindet sich in beiden Kammern eine Ringerlösung. Dadurch wird ein Druckgefälle vermieden, und die Druckmeßmembran ist entspannt. Bei der Messung wird in die obere Kammer Plasma, das einen höheren kolloidosmotischen Druck als die Ringerlösung besitzt, gefüllt. Dadurch entsteht ein Konzentrationsunterschied zwischen beiden Kammern. Da die Membran für Proteine undurchlässig ist, kann nur die Ringerlösung den Konzentrationsunterschied ausgleichen und fließt von Kammer B nach A. Der dadurch hervorgerufene Unterdruck spannt die Membran an und wird durch den Transducer gemessen. Vorteile dieser Methode sind die einfache Handhabung des Geräts und die kurze Meßdauer. Ungenauigkeiten können sich beim Einfüllen des Plasmas durch Versehentliches Ausstanzen der Silikondichtung durch die Injektionskanüle ergeben.

Praktisches Vorgehen:

10 µl Blutplasma, das durch fünfzehnminütiges Zentrifugieren gewonnen wurde, wird mit einer Spezialnadel durch eine Silikondichtung in Kammer A des Meßgeräts gefüllt. Der Messung selbst läuft automatisiert ab. Der Meßwert wird digital in mm Hg angezeigt.

5.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in der Klinik für Physikalische Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Alle Werte wurden auf Normalverteilung überprüft. Angewandt wurde der student's t-Test für unverbundene Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ sowie $p < 0,01$ festgesetzt.

6. Ergebnisse

Die Auswertung wurde für die Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne (Gruppe 1) und einer hemiplegischen Migräne (Gruppe 2) getrennt vorgenommen.

6.1. Ergebnisse der Gruppe 1: Gewöhnliche Migräne

6.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Tab. 1 ist zu entnehmen, daß hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen Migränikern und Kontrollgruppe keine Unterschiede bestehen.

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Gruppe 1 und der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26
Geschlechtsverteilung	17 ♀ 8 ♂	17 ♀ 9 ♂
Alter	$\bar{x}=38,92; +/- 5,96$	$\bar{x}=37,38; +/- 9,16$

6.1.2. Vollblutviskosität

Hinsichtlich der Vollblutviskosität zeigten die Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne mit Ausnahme der geringsten vorgegebenen Schubspannung (V-

Visk-1) insgesamt niedrigere Werte als die Kontrollgruppe, wobei die Erniedrigung der Vollblutviskosität nur bei Schubspannung 2 und 3 (V-Visk-2 und -3) Signifikanzniveau erreichte (s.Tab.2).

Tab. 2: Native Vollblutviskosität in der Gruppe 1
und in der Kontrollgruppe

Schubspannung	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26	Signifikanzniveau
V-Visk-1	34,56 +/- 31,33	31,23 +/- 29,82	$p \geq 0,05$
V-Visk-2	8,21 +/- 2,57	10,44 +/- 5,77	$p < 0,05$
V-Visk-3	6,30 +/- 1,17	6,98 +/- 1,77	$p < 0,05$
V-Visk-4	4,88 +/- 0,70	5,00 +/- 0,76	$p \geq 0,05$
V-Visk-5	3,95 +/- 0,49	3,97 +/- 0,60	$p \geq 0,05$
V-Visk-6	3,83 +/- 0,44	3,83 +/- 0,48	$p \geq 0,05$

Rechnet man die nativen Vollblutviskositätswerte auf den Standard-Hk 45 um, zeigten die Migräniker mit Ausnahme der Schubspannungen 2 und 3 (V-Visk-2 und -3) erhöhte Werte, jedoch wurde nur bei der größten Schubspannung (V-Visk-6) Signifikanzniveau erreicht (s.Tab.3).

Tab. 3: Standardisierte Vollblutviskosität in der Gruppe 1 und in der Kontrollgruppe

Schubspannung	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26	Signifikanzniveau
V-Visk-1	42,61 +/- 46,78	34,75 +/- 37,05	$p \geq 0,05$
V-Visk-2	9,40 +/- 3,42	11,00 +/- 6,27	$p \geq 0,05$
V-Visk-3	6,97 +/- 1,03	7,22 +/- 1,72	$p \geq 0,05$
V-Visk-4	5,21 +/- 0,80	5,14 +/- 0,63	$p \geq 0,05$
V-Visk-5	4,29 +/- 0,50	4,08 +/- 0,57	$p \geq 0,05$
V-Visk-6	4,13 +/- 0,35	3,93 +/- 0,40	$p < 0,05$

6.1.3. Hämatokrit

Der Hämatokrit war bei den Migränikern der Gruppe 1 signifikant erniedrigt (s. Tab.4).

Tab. 4: Hk-Werte in der Gruppe 1 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26	Signifikanzniveau
Hämatokrit	42,12 +/- 2,71	43,88 +/- 2,66	$p < 0,01$

6.1.4. Fließspannung

Die Fließspannung war bei den Migränikern zwar niedriger als bei den Kontrollpersonen, erreichte jedoch kein Signifikanzniveau (s. Tab.5).

Tab. 5: Fließspannung in der Gruppe 1 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26	Signifikanz- niveau
Fließspannung	0,19 +/- 0,10	0,21 +/- 0,12	$p \geq 0,05$

6.1.5. Plasmaviskosität

Hinsichtlich der Plasmaviskosität war bei der Gruppe 1 und bei der Kontrollgruppe kein Unterschied feststellbar (s.Tab.6).

Tab. 6: Plasmaviskosität in der Gruppe 1 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26	Signifikanz- niveau -
Plasmaviskosität	1,18 +/- 0,05	1,18 +/- 0,05	$p \geq 0,05$

6.1.6. Kolloidosmotischer Druck (KOD)

Der kolloidosmotische Druck, der bei 24 von 25 Migränikern gemessen werden konnte, war bei den Migränikern im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (s.Tab.7).

Tab. 7: Kolloidosmotischer Druck in der Gruppe 1
und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=24	Kontrollgruppe n=26	Signifikanz- niveau
KOD	24,84 +/- 1,65	26,98 +/- 2,08	p<0,01

6.1.7. Erythrozytenflexibilität (EF)

Die Messung der Erythrozytenflexibilität ergab in der Gruppe 1 und in der Kontrollgruppe keine Unterschiede (s.Tab.8).

Tab. 8: Erythrozytenflexibilität in der Gruppe 1
und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=25	Kontrollgruppe n=26	Signifikanz- niveau
EF	0,70 +/- 0,12	0,70 +/- 0,09	p≥0,05

6.1.8. Erythrozytenaggregation (EA)

Bei der Erythrozytenaggregation, die bei 24 von 25 Migränikern gemessen werden konnte, zeigte sich in der Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung (s.Tab.9).

Tab. 9: Erythrozytenaggregation in der Gruppe 1
und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 1 n=24	Kontrollgruppe n=26	Signifikanz- niveau
EA	17,80 +/- 7,08	12,18 +/- 3,57	p<0,01

6.2. Ergebnisse der Gruppe 2: Hemiplegische Migräne

6.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, daß hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen Migränikern und der Kontrollgruppe keine Unterschiede bestehen.

Tab. 10: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Gruppe 2 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12
Geschlechtsverteilung	7 ♀ 5 ♂	7 ♀ 5 ♂
Alter	$\bar{x}=25,33; +/- 9,23$	$\bar{x}=26,92; +/- 7,34$

6.2.2. Vollblutviskosität

Bei der Vollblutviskosität zeigten die Migräniker in den drei Schubspannungen V-Visk-1 bis -3 niedrigere und in den Schubspannungen V-Visk-4 bis -6 höhere Werte als die Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied bei der Schubspannung V-Visk-5 signifikant war (s.Tab.11).

Tab. 11: Native Vollblutviskosität in der Gruppe 2
und in der Kontrollgruppe

Schub- spannung	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
V-Visk-1	31,22 +/- 28,92	39,01 +/- 30,38	$p \geq 0,05$
V-Visk-2	11,03 +/- 6,97	11,03 +/- 5,00	$p \geq 0,05$
V-Visk-3	7,01 +/- 1,40	7,40 +/- 1,62	$p \geq 0,05$
V-Visk-4	5,36 +/- 0,76	5,35 +/- 0,85	$p \geq 0,05$
V-Visk-5	4,49 +/- 0,60	4,13 +/- 0,35	$p < 0,05$
V-Visk-6	4,22 +/- 0,57	4,06 +/- 0,33	$p \geq 0,05$

Bei der auf Hk 45 standardisierten Vollblutviskosität zeigte die Gruppe 2 bei allen Schubspannungen niedrigere Werte als die Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied bei den Schubspannungen V-Visk-3 und -4 Signifikanzniveau erreichte (s.Tab.12).

Tab. 12: Standardisierte Vollblutviskosität in der
Gruppe 2 und in der Kontrollgruppe

Schub- spannung	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
V-Visk-1	28,70 +/- 25,37	47,31 +/- 36,94	$p \geq 0,05$
V-Visk-2	10,29 +/- 5,68	12,17 +/- 5,01	$p \geq 0,05$
V-Visk-3	6,72 +/- 0,66	8,40 +/- 3,50	$p < 0,05$
V-Visk-4	5,21 +/- 0,37	5,78 +/- 0,96	$p < 0,05$
V-Visk-5	4,38 +/- 0,33	4,42 +/- 0,54	$p \geq 0,05$
V-Visk-6	4,12 +/- 0,28	4,33 +/- 0,50	$p \geq 0,05$

6.2.3. Hämatokrit

Die Gruppe 2 wies im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant höheren Hämatokrit auf (s.Tab.13).

Tab. 13: Hk-Werte in der Gruppe 2 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
Hämatokrit	45,67 +/- 3,06	42,75 +/- 3,47	p<0,05

6.2.4. Fließspannung

Bei der Fließspannung zeigte die Gruppe 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar niedrigere Werte, ohne daß jedoch Signifikanzniveau erreicht wurde (s.Tab.14).

Tab. 14: Fließspannung in der Gruppe 2 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
Fließspannung	0,20 +/- 0,13	0,26 +/- 0,14	p≥0,05

6.2.5 Plasmaviskosität

Die Plasmaviskosität war bei der Gruppe 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (s.Tab.15).

Tab. 15: Plasmaviskosität in der Gruppe 2 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
Plasmaviskosität	1,21 +/- 0,09	1,14 +/- 0,06	p<0,01

6.2.6. Kolloidosmotischer Druck (KOD)

Der KOD, der bei 11 von 12 Migränikern der Gruppe 2 gemessen wurde, war bei den Migränikern signifikant erniedrigt (s.Tab.16).

Tab. 16: Kolloidosmotischer Druck (KOD) in der Gruppe 2 und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=11	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
KOD	24,45 +/- 1,93	27,22 +/- 1,97	p<0,01

6.2.7. Erythrozytenflexibilität (EF)

Bei der Erythrozytenflexibilität zeigten die Migräniker signifikant niedrigere Werte als die Kontrollpersonen (siehe Tab.17).

Tab. 17: Erythrozytenflexibilität in der Gruppe 2
und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
EF	0,65 +/- 0,09	0,73 +/- 0,12	p<0,05

6.2.8. Erythrozytenaggregation (EA)

Die Gruppe 2 zeigte bei der Erythrozytenaggregation, die allerdings nur bei sieben von 12 Migränikern der Gruppe 2 gemessen werden konnte, zwar erniedrigte Werte, allerdings ohne signifikante Unterschiede (s.Tab.18).

Tab. 18: Erythrozytenaggregation in der Gruppe 2
und in der Kontrollgruppe

	Gruppe 2 n=12	Kontrollgruppe n=12	Signifikanz- niveau
EA	12,20 +/- 3,71	12,47 +/- 3,28	p>0,05

7. Diskussion

Aus der Literatur ist bekannt, daß Patienten mit cerebralen Ischämien Veränderungen rheologischer Parameter aufweisen (33,79,88,89,91,92,101). Die Migräne, insbesondere die hemiplegische Migräne, zeigt pathogenetische Übereinstimmungen mit cerebralen Ischämien (8,48,65,86,87,118,120), wobei Migräniker ein erhöhtes Risiko cerebraler Infarkte haben (10,11,30) sollen. In dieser Studie wurde deshalb untersucht, ob Migräniker im kopfschmerzfreien Intervall veränderte rheologische Parameter aufweisen. Dabei ist von folgenden Hypothesen ausgegangen worden:

- Eine Viskositätserhöhung könnte eine cerebrale Hypoxie begünstigen und damit eine Migräneattacke auslösen.
- Eine Viskositätserhöhung könnte das Risiko eines cerebralen Insults bei Migränikern erhöhen.

Patienten mit gewöhnlicher und hemiplegischer Migräne wurden getrennt untersucht, da die hemiplegische Migräne ganz ähnliche Symptome wie die TIA aufweist und daher bei dieser Gruppe ausgeprägtere rheologische Veränderungen erwartet wer-

den konnten.

7.1. Ergebnisse in der Gruppe 1

Bei der nativen Vollblutviskosität zeigten die Patienten der Gruppe 1 mit Ausnahme der Schubspannung V-Visk-1 generell niedrigere Werte als die Kontrollgruppe. Dies dürfte allerdings auf den signifikant erniedrigten Hk in der Gruppe 1 zurückzuführen sein. So zeigte die Gruppe 1 bei der Bestimmung der standardisierten Vollblutviskosität in vier von den sechs Schubspannungen erhöhte Werte, wobei diese Erhöhung allerdings nur in der höchsten Schubspannung (V-Visk-6) signifikant war. Dies kann darauf hindeuten, daß Migräniker weniger in Gefäßen mit niedriger Schubspannung, sondern vor allem in den engen Gefäßen mit hoher Schubspannung ungünstigere Fließeigenschaften aufweisen.

Hinsichtlich der Fließspannung, der Plasmaviskosität und der Erythrozytendeformabilität fanden sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und der Kontrollgruppe, wohl aber hinsichtlich der deutlich erhöhten Erythrozytenaggregation in der Gruppe 1. Die Erythrozyten aggregieren besonders stark bei niedrigen Fließgeschwindigkeiten, wie

sie v.a. im Endstromgebiet der cerebralen Gefäße auftreten. Dies könnte sich ungünstig auf die Perfusion und Sauerstoffversorgung der nachgeschalteten Versorgungsgebiete auswirken. Die Folge davon könnte die Entstehung einer Hypoxie (oder Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypoxie) sein. Die erhöhte Erythrozytenaggregation könnte auch für die Viskositätserrhöhung in der niedrigsten Schubspannung (V-Visk-1) verantwortlich sein. Der kolloidosmotische Druck ist ebenfalls signifikant erniedrigt. Eine Erniedrigung dieses Parameters könnte eine Konzentrationserhöhung der korpuskulären Blutbestandteile mit konsekutiver Erhöhung der Vollblut- und Plasmaviskosität bewirken. Gegen diese Vorstellung sprechen allerdings die erniedrigten Hk- und die normalen Plasmaviskositätswerte. Allenfalls die Erhöhung der Vollblutviskosität könnte auf den erniedrigten kolloidosmotischen Druck zurückgeführt werden.

7.2. Ergebnisse in der Gruppe 2

Die Patienten mit hemiplegischer Migräne zeigten in den drei niedrigen Schubspannungen (V-Visk-1 bis -3) bei der nativen Vollblutviskosität erniedrigte, in den drei höheren Schubspannungen (V-

Visk-4 bis -6) jedoch erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Berücksichtigt man jedoch den signifikant erhöhten Hk, so zeigten die Migräniker der Gruppe 2 bei allen Schubspannungen niedrigere Werte als die Kontrollpersonen. Geht man davon aus, daß die optimale Sauerstoffversorgung bei einem Hk von 30% gewährleistet ist, so könnte diese Hk-Erhöhung eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer cerebralen Hypoxie im Rahmen einer Migräneattacke spielen.

Bei der Betrachtung der Einzelparameter fanden sich einige Auffälligkeiten. Zwar zeigten sich bei der Fließspannung keine Unterschiede zwischen Migränikern und Kontrollpersonen, dafür war aber der kolloidosmotische Druck signifikant erniedrigt. Bei den hemiplegischen Migränikern scheint sich diese Erniedrigung auch auf die anderen Parameter auszuwirken: nicht nur die signifikante Hämatokriterhöhung, sondern auch die signifikante Erhöhung der Plasmaviskosität könnten durch den erniedrigten kolloidosmotischen Druck bedingt sein. Eine erhöhte Plasmaviskosität könnte sich besonders in den kleinen cerebralen Gefäßen auswirken.

Von besonderer Bedeutung dürfte jedoch die signifikante Erniedrigung der Erythrozytenflexibilität

sein. In der Mikrozirkulation des Gehirnparenchyms sind die Gefäßquerschnitte teilweise kleiner als der Erythrozytendurchmesser, weshalb die Deformabilität der Erythrozyten Voraussetzung für eine adäquate Durchblutung und Sauerstoffversorgung ist. Eine solche erniedrigte Erythrozytenflexibilität kann deshalb ebenfalls zur Entstehung einer cerebralen Hypoxie beitragen.

Die Erythrozytenaggregation war bei der Gruppe 2 zwar erniedrigt, muß aber wegen der geringen Zahl der untersuchten Patienten vorsichtig gewertet werden. Eine Aggregationserhöhung der Erythrozyten, wie sie bei den Patienten mit gewöhnlicher Migräne beobachtet wurde, ist durchaus wahrscheinlich.

7.3. Gesamtbeurteilung

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, daß bei Migränikern Veränderungen der Blutviskosität bestehen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer hemiplegischen Migräne, die insgesamt deutlichere Veränderungen rheologischer Parameter aufweisen als Patienten mit gewöhnlicher Migräne. Beiden Migräneformen gemeinsam ist die signifikante Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks

(KOD). Der KOD kann eine ganze Reihe anderer rheologischer Parameter beeinflussen, z.B. den Hämatokrit, die Plasmaviskosität und damit auch die Fließspannung und die Vollblutviskosität. Aus einem erniedrigten kolloidosmotischen Druck kann eine Erhöhung des Hk und der Plasmaviskosität resultieren. Die Plasmaviskositätserhöhung wiederum führt zu einer Zunahme der Fließspannung und der Vollblutviskosität, letztere insbesondere in der Mikrozirkulation, wo die Viskosität hauptsächlich durch die korpuskulären Blutbestandteile bestimmt wird. Aus der Hk-abhängigen Erhöhung der Vollblutviskosität resultiert eine Erniedrigung der Fließgeschwindigkeit. Dies wiederum begünstigt die Entstehung von Erythrozytenaggregaten, die v.a. die Mikrozirkulation, wo die Gefäßkaliber enger als der Erythrozytendurchmesser sind, negativ beeinflussen. Die Erythrozytendeformabilität kann diesen Prozeß nicht kompensieren, da die Erythrozyten als Aggregate kaum deformierbar sind.

Insgesamt kann der kolloidosmotische Druck isoliert die Fließfähigkeit des Blutes beeinträchtigen, ohne daß andere rheologische Parameter primär gestört sein müssen. Ist dies aber, wie bei unseren Untersuchungen, der Fall, potenzieren sich die

negativen Effekte auf die Blutfließfähigkeit. Bei Migränikern könnten solche Störungen nicht nur transiente cerebrale Hypoxien auslösen, sondern eventuell auch Hirninfarkte, insbesondere dann, wenn man in diese Überlegungen die bei Migränikern sekundär erhöhte Thrombozytenaggregation mit einbezieht. Die Thrombozytenaggregate könnten zu einer Strömungsverlangsamung und Viskositätserhöhung führen und sich damit auf rheologische Parameter auswirken. Die vielfach diskutierte initiale Vasokonstriktion bei der Migräne stellt einen weiteren Mechanismus dar, der die Fließeigenschaften des Blutes beeinflusst, insbesondere im Sinne einer Viskositätserhöhung.

Zusammenfassend kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob einer oder mehrere dieser pathophysiologischen Mechanismen an der Viskositätserhöhung beteiligt sind bzw. ob die rheologischen Veränderungen die Migräneattacken tatsächlich auslösen. Dies schließt allerdings Überlegungen nicht aus, die Blutfließeigenschaften der Migräniker medikamentös zu beeinflussen. Eine Hämodilution, wie sie bei Hirninfarktpatienten eingesetzt wird (114), dürfte bei Migränikern aus technischen Gründen nicht in Frage kommen. Flunarizin, dessen Wirkung von Covelli et al. (21) untersucht wurde, wäre

eine Möglichkeit, die Erythrozytenflexibilität zu beeinflussen. Die bereits in der Prophylaxe der Migräne eingesetzten β -Blocker hingegen wurden schon hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutviskosität untersucht (7,82). Sie erhöhen sowohl bei Gesunden als auch Patienten mit gestörten rheologischen Parametern die Blutfluidität. Bei Migränikern unter β -Blockade stehen solche Untersuchungen allerdings noch aus.

8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten mit cerebralen Ischämien sollen Veränderungen rheologischer Parameter aufweisen (33,79,88,89,91,92,101). Die Migräne, insbesondere die hemiplegische Migräne, zeigt pathogenetische Übereinstimmungen mit cerebralen Ischämien (8,48,65,86,87,118,120), wobei Migräniker ein erhöhtes Risiko cerebraler Infarkte haben sollen (10,11,30).

In dieser Studie wurde untersucht, ob Migräniker im kopfschmerzfreien Intervall veränderte rheologische Parameter aufweisen, die eine cerebrale Hypoxie begünstigen und damit eine Migräneattacke auslösen könnten. Außerdem könnte eine Viskositätserhöhung das Risiko eines cerebralen Insults erhöhen.

Es wurden 37 Migräniker (24 Frauen, 13 Männer) der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München im Alter zwischen 15 und 49 Jahren untersucht, wobei 25 Patienten eine "gewöhnliche Migräne" und 12 Patienten eine "hemiplegische Migräne" entsprechend den Kriterien des "Ad Hoc Committee on Classification of Headache" (1) und der "World Federation of Neuro-

logy" (122) aufwiesen. Die Kontrollgruppe für die Patienten mit gewöhnlicher Migräne bestand aus 26 gesunden Probanden (17 Frauen, 9 Männer) im Alter zwischen 19 und 50 Jahren, diejenige für die Patienten mit hemiplegischer Migräne aus 12 gesunden Probanden (7 Frauen, 5 Männer) im Alter zwischen 15 und 45 Jahren. Untersucht wurden die Vollblutviskosität und Fließspannung mit Hilfe des "Carri-Med Controlled Stress Rheometers" (24), der Hämatokrit mittels Zentrifugation, die Erythrozytenflexibilität nach dem Filtrationsverfahren nach Dodds und Dormandy (29), die Erythrozytenaggregation mittels des Erythrozytenaggregometers Myrenne 70 (36,110), die Plasmaviskosität mit Hilfe des Coulter-Harkness Viskometers (59) und der kolloidosmotische Druck mit Hilfe des Osmomat 050 Gonotec (43). Die Messungen erfolgten innerhalb von zwei Stunden nach Blutabnahme.

Die statistische Auswertung erfolgte in der Klinik für Physikalische Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach Prüfung auf Normalverteilung wurde der student's t-Test für unverbundene Stichproben angewandt und das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ sowie auf $p < 0,01$ festgesetzt.

Die Patienten mit gewöhnlicher Migräne (Gruppe 1) zeigten in der nativen Vollblutviskosität außer

bei der Schubspannung V-Visk-1 generell niedrigere Werte als die Kontrollpersonen. Dies dürfte jedoch auf den signifikant erniedrigten Hk zurückzuführen sein, da die Gruppe 1 bei der standardisierten Vollblutviskosität in vier von sechs Schubspannungen erhöhte Werte aufwies. Allerdings wurde nur bei der höchsten Schubspannung V-Visk-6 Signifikanzniveau erreicht. Darüberhinaus fand sich eine signifikant erhöhte Erythrozytenaggregation und ein signifikant erniedrigter kolloidosmotischer Druck. Die Fließspannung, Plasmaviskosität und Erythrozytenflexibilität zeigten in dieser Gruppe keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Die Patienten mit hemiplegischer Migräne (Gruppe 2) zeigten bei der nativen Vollblutviskosität in den drei unteren Schubspannungen (V-Visk-1 bis -3) erniedrigte, in den drei oberen Schubspannungen (V-Visk-4 bis -6) erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Berücksichtigt man jedoch den signifikant erhöhten Hk, so zeigten die Migräniker der Gruppe 2 bei allen Schubspannungen niedrigere Werte als die Kontrollpersonen. Die Plasmaviskosität war in der Gruppe 2 signifikant erhöht, der kolloidosmotische Druck und die Erythrozytenflexibilität signifikant erniedrigt. Die Fließspannung und Erythrozytenaggregation wiesen keinerlei Un-

terschiede zwischen den Migränikern der Gruppe 2 und der Kontrollgruppe auf.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, daß bei Migränikern Störungen der Blutfließeigenschaften bestehen, wobei die rheologischen Veränderungen bei der hemiplegischen Migräne ausgeprägter waren als bei der gewöhnlichen Migräne. Beiden Migräneformen gemeinsam waren eine signifikante Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks, der den Hämatokrit, die Plasmaviskosität, die Fließspannung und die Vollblutviskosität gleichermaßen negativ beeinflussen kann. Die letztgenannten rheologischen Parameter könnten ihrerseits wiederum eine erhöhte Erythrozytenaggregation bewirken.

Diese gegenseitige Beeinflussung der rheologischen Parameter, die bei Migränikern sekundär erhöhte Thrombozytenaggregation (3,22,25) und die initiale Vasokonstriktion in der Migräneattacke könnten durchaus zu einer cerebralen Hypoxie führen, möglicherweise sogar zu einem Hirninfarkt.

9.Literaturverzeichnis:

1. Ad hoc Committee on Classification of Head-aches: Classification of headache, J.A.M.A. 179, 717-718 (1962)
2. Akiyama, S; Igisu, H: Effects of D,L-Propri-nolol and other beta-adrenergic receptor blocking agents on membrane fluidity of ery-throcytes. Jpn. J. Pharmacol. 29, 144-146 (1979)
3. Amery, W.K.: Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? Cepha-lalgia, Oslo, 2, 83-109 (1982)
4. Blau, J.N.: A plain man's guide to the ma-nagement of migraine. Br. Med. J. 284, 1095-1097 (1982)
5. Blau, J.N.; Dexter, S.L.: The site of pain origin during migraine attacks. Cephalalgia, Oslo, 1, 143-147 (1981)
6. Blau, J.N.; Davis, E.: Small blood vessels in migraine. Lancet 2, 740-742 (1970)
7. Blume, J.; Kieseewetter, H.; Bulling, B.J.; Gerhard, S.M.: Einfluß von Betablockern auf klinische und hämorheologische Parameter bei AVK-Patienten. In: Heilmann, L.; Kieseewetter, H.; Ernst, E. (Hrsg.): Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, 153-158 (1984)
8. Boisen, E.: Strokes in Migraine: Report on Seven Strokes Associated with Severe Migraine Attacks. Danish Medical Bulletin 22, 100-106 (1975)
9. Boogaerts, M.A.; Roelant, C; Temmerman, J.: Effect of beta-blocking drugs on red cell adhesive and rheological properties. J. Lab. Clin. Med. 102, 899-908 (1983)
10. Boulay, G.H. du; Ruiz, J.S.; Rose, F.C.; Stevens, J.M.; Zilkha, K.J.: CT Changes Asso-ciated with Migraine. Am. J. Neurorad. 4, 472-473 (1983)
11. Bousser, M.G.; Baron, J.C.; Chiras, J.: Ischemic Strokes and Migraine. Neuroradiology

27, 583-587 (1985)

12. Brooks, D.E.; Grieg, R.G.; Janzen, J.: Mechanics of Erythrocyte Aggregation. In: Liss, A.L. (Ed.): Erythrocyte Mechanics and Blood Flow, New York, 119-140 (1980)
13. Bruyn, G.W.: Complicated Migraine In: Critchley, M. (Ed.): Advances in Neurology. Headache 33, 59-95 (1982)
14. Bruyn, G.W.: The Biochemical Basis of Migraine: A Critique. Clinical Neuropharmacology 1, 185-213 (1976)
15. Cala, L.A.; Mastaglia, F.L.: Computerised axial tomography findings in patients with migrainous headaches. Br. Med. J. 2, 149-150 (1976)
16. Carney, A.L.; Anderson, E.M.: The system approach to brain blood flow. Adv. Neurol. 30, 1-30 (1981)
17. Caviness, V.S.Jr.; O'Brien, P.: Current Concepts: Headache. N. Engl. J. Med. 302, 446-450 (1975)
18. Chien, S.; Usami, S.; Taylor, H.M.: Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. J. Appl. Physiol. 21, 81-87 (1966)
19. Chmiel, H.: A new capillary viscometer for clinical use. Biorheology 12, 301-307 (1975)
20. Copley, A.L.; Staple, P.H.: Haemorheological studies on the plasmatic zone in the micro-circulation of the cheek pouch of chinese and syrian hamsters. Biorheology 1, 3-14 (1962)
21. Covelli, V.; Polimeno, G.; Savorese, M.A.; Antonaci, F.; Puca, F.M.; Tannoia, A.: Erythrocyte deformability changes in headache patients under flunarizine treatment. Cephalalgia Suppl. 2, 159-161 (1985)
22. Critchley, E.M.R.: The Diagnosis and Management of Migraine. Scot. Med. J. 23, 291-297 (1978)
23. Crook, M.: Migraine: A biochemical headache?

- Biochemical society transactions 9, 351-357 (1981)
24. Davenport, P.; Roath, S.: Brief communication: A variable shear stress viscometer. *Clinical Hemorheology* 2, 383-387 (1982)
 25. Diamond, S.; Medina, J.L.: Headaches. *Clinical Symposia* 33, 2-32 (1980)
 26. Diamond, S.; Medina, J.L.: Newer drug therapies for headache. *Headache* 68, Postgraduate Medicine 125-140 (1980)
 27. Diamond, S.; Medina, J.L.: Review Article: Current Thoughts on Migraine. *Headache* 20, 208-212 (1980)
 28. Dintenfass, L.: *Hyperviscosity in Hypertension*. Pergamon Press, Sydney, 33-40 (1981)
 29. Dodds, A.J.; O'Reilly, M.J.G.; Yates, C.J.P., Cotton, L.T.; Flute, P.T.; Dormandy, J.A.: Haemorheological response to plasma exchange in Raynaud's syndrome. *Br. Med. J.* 2, 1186-1187 (1979)
 30. Dorfman, L.J.; Marshall, W.H.; Enzmann, D.R.: Cerebral infarction and migraine: Clinical and radiologic correlations. *Neurology* 29: 317-322 (1979)
 31. Dormandy, J.A.: Blood viscosity and red cell deformability. In: Marc Verstraete (Ed.): *Methods in angiology; Instrumentation and Techniques in Clinical Medicine* 2, 214-266 (1980)
 32. Dormandy, J.A.: Rheology and red cell deformability in cerebrovascular disease. *Proceedings of the Vth South-East European Neuropsychiatric Conference, Graz*, 582-592 (1983)
 33. Dormandy, J.A.; Ernst, E.: Klinische Bedeutung der Rheologie des Blutes einschließlich der Erythrozytenverformbarkeit; Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten, Kongress, München 1980, 59-62 (Karger, Basel 1981)
 34. Ernst, E.: Practical rheology. *Medical focus* 3, 30-33 (1983)

35. Ernst, E.: Das neue Rheodeer Viskometer. *Ärztl. Labor.* 28, 21-22 (1982)
36. Ernst, E.: Erythrozytenaggregation statt BKS? *LaborPraxis in der Medizin* 1, 18-21 (1984)
37. Ernst, E.: Methoden zur Bestimmung der Erythrozytenflexibilität. *Das Medizinische Laboratorium* 34, 155-158 (1981)
38. Ernst, E.: Metoprolol induziert Fluiditätszunahme des Blutes. In: Heilmann, L.; Kiesewetter, H.; Ernst, E. (Hrsg.): *Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade*. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, 149-152 (1984)
39. Ernst, E.: The non-newtonian properties of plasma. *Haematologica* 67, 2 (1982)
40. Ernst, E.: Zur meßtechnischen Erfassung der Blutviskosität. *LaborPraxis in der Medizin* 2, 18-23 (1982)
41. Ernst, E.; Magyarosy, I.; Roloff, Ch.; Drexel, H.: A new simple method for measuring red cell aggregation. *Biorheology Suppl.* 1, 217-219 (1984)
42. Ernst, E.; Marshall, M.: Verbesserung der reduzierten Erythrozyten-Flexibilität durch Calciumdobelisat. *MMW* 126, 125-126 (1984)
43. Ernst, E.; Matrai, A.: Messung des kolloidosmotischen Druckes. *LaborPraxis in der Medizin* 2, 20-22 (1984)
44. Ernst, E.; Matrai, A.: Plasmatische und erythrozytäre Determinanten der Blutviskosität. In: Heilmann, L.; Kiesewetter, H.; Ernst, E. (Hrsg.): *Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade*. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, 19-34 (1984)
45. Ernst, E.; Matrai, A.: Rotationsviskosimeter in der Hämorheologie. *Ärztl. Labor.* 28, 33-38 (1982)
46. Ernst, E.E.; Matrai, A.; Dormandy, J.A.; Flute, P.T.: Is there a correlation between red cell filterability and blood viscosity measurements? *Clinical Hemorheology* 1, 335-340 (1981)

47. Ernst, E.; Monshausen, Ch.; Matrai, A.: Blood viscosity - a comparative study on three rotational instruments. *Biorheology* 22, 471-475 (1986)
48. Fisher, C.M.: Transient Migrainous Accompaniments (TMAs) of Late Onset. *Stroke* 10, 96-97 (1979)
49. Fogelhorm, R.; Aho, K.: Ischaemic Cerebrovascular Disease in Young Adults. *Acta Neurol. Scand.* 49, 415-434 (1974)
50. Fozard, J.R.: Basic Mechanisms of Antimigraine Drugs. *Adv. Neurol.* 33, 295-306 (1982)
51. Gaetgens, P.; Albrecht, K.H.; Kreutz, F.: Fahraeus effect and cell screening during tube flow of human blood. I. Effect of variation of flow rate. *Biorheology* 15, 147-154 (1978)
52. Gaetgens, P.; Kreutz, F.; Albrecht, K.H.: Optimal hematocrit for canine skeletal muscle during rhythmic isotonic exercise. *Eur. J. appl. Physiol. occup. Physiol.* 41, 27-39 (1979)
53. Graham, J.R.: Migraine Headache: Diagnosis and Management. *Headache* 19, 133-141 (1979)
54. Grotta, J.; Ackerman, R.; Correia, J.; Fallick, G.; Chang, J.: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 13, 296-301 (1982)
55. Guyton, A.C.; Coleman, T.G.: Long-term regulation of the circulation: Interrelationships with body fluid volumes. In: Reeve, E.B.; Guyton, A.C. (Eds.): *Physical Bases of circulatory transport: Regulation and exchange*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, 179-203 (1967)
56. Haidri, N.H.; Gazzillo, F.L.: Newer Concepts in Management of Migraine Headaches. *J. Med. Soc. New Jersey*, 74, 11-14 (1977)
57. Ham, T.H.; Dunn, R.F. Sayre, R.W.; Murphy, J.R.: Physical Properties of Red Cells as Related to Effects in Vivo. I. Increased Rigidity of Erythrocytes as Measured by Vis-

- cosity of Cells Altered by Chemical Fixation, Sickling and Hypertonicity. *Blood* 32, 847-871 (1968)
58. Harkness, J.: The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease. *Biorheology* 8, 171-193 (1971)
 59. Harkness, J.: New inventions: A new instrument for the measurement of plasma-viscosity. *Lancet* 2, 280-281 (1963)
 60. Harkness, J.: Review Article: The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease. *Biorheology* 8, 171-193 (1971)
 61. Harrington, H.J.; Mayman, C.I.: Carotid Body Tumor Associated With Partial Horner's Syndrome and Facial Pain (Reader's Syndrome). *Arch. Neurol.* 40, 564-566 (1983)
 62. Heiss, W.-D.: Therapeutische Beeinflussung der Blut-Viskosität beim Schlaganfall. *Beitr. Infusionsther. Klinis. Ernähr.* 8, 22-32 (1981)
 63. Hess, R.W.: Gehorcht das Blut dem allgemeinen Strömungsgesetz der Flüssigkeiten? *Pflüger's Arch. Ges. Physiol.* 162, 183-244 (1915)
 64. Hochmuth, R.M.; Mohandas, N.: Uniaxial loading of the red-cell membrane. *J. Biomechanics* 5, 501-509 (1972)
 65. Hungerford, G.D.; Boulay, G.H. du; Zilkha, K.J.: Computerised axial tomography in patients with severe migraine: a preliminary report. *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.* 39, 990-994 (1976)
 66. Jung, F.; Kiesewetter, H.: Blutflußmessung und Quantifizierung der rheologischen Einflußparameter. In: Heilmann, L.; Kiesewetter, H., Ernst, E. (Hrsg.): *Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade*. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, 35-50 (1984)
 67. Jung, F.; Roggenkamp, H.G.; Schneider, R.; Kiesewetter, H.: Der Kapillarschlauch-Plasma-viskosimeter: Ein neues Meßgerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität. *Biomed. Technik* 28, 249-252 (1983)

68. Kee, D.B.Jr.; Wood, J.H.: Rheology of the cerebral circulation. *Neurosurgery* 15, 125-131 (1984)
69. Kiesewetter, H.; Jung, F.; Roggenkamp, H.G.: Einfluß der Fließfähigkeit des Blutes auf die Versorgung des Gewebes. In: Heilmann, L.; Kiesewetter, H.; Ernst, E. (Hrsg.): *Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade*. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, 11-18 (1984)
70. Kiesewetter, H.; Radtke, H.; Schneider, R.; Mußler, K.; Scheffler, A.; Schmidt-Schönbein, H.: Das Mini-Erythrozyten-Aggregometer: Ein neues Gerät zur schnellen Quantifizierung des Ausmaßes der Erythrozytenaggregation. *Biomed. Technik* 27, 209-213 (1982)
71. Kikuchi, Y.; Koyama, T.: Role of Protein Adsorption in Micropore Passability of Red Blood Cells. *Jpn. J. Physiol.* 31, 903-915 (1981)
72. Koella, W.P.: Central effects of beta-adrenergic blocking agents: mode and mechanisms of action. In: Kielholz, P. (Ed.): *A therapeutic approach to the psyche via the beta adrenergic system*. Hans Huber Publishers, Basle, 22-49 (1979)
73. Koutsouris, D.; Delatour-Hanss, E.; Hauss, M.: Physico-chemical factors of erythrocyte deformability. *Biorheology* 22, 119-132 (1985)
74. Krieger, J.M.; Maron, S.H.: Direct determination of the flow curves on non-Newtonian fluids. *J. Appl. Physiol.* 23, 147-149 (1951)
75. Kudrow, L.: *Biochemistry of Migraine*. Spectrum Publications, Inc. Treatment of Migraine, 67-76 (1981)
76. Lance, J.W.: Neurological Progress: Headache. Headache. *Ann Neurol.* 10, 1-10 (1981)
77. Lance, J.W.: Migraine: Current Approach to Prevention and Treatment. *Drugs* 19, 306-311 (1980)
78. Lauritzen, M.; Olsen, T.S.; Lassen N.A.; Paulson O.B.: The changes of regional cere-

- bral blood flow during the course of classical migraine attacks. *Ann. Neurol.* 16, 463-471 (1983a)
79. Lechner, H.; Ott, E.: Klinische Bedeutung von Blutviskositätsveränderungen im Rahmen der zerebrovaskulären Insuffizienz. *MMW* 117, 1599-1602 (1975)
 80. Leviton, A.; Malvea, B.; Graham, J.R.: Vascular diseases, mortality, and migraine in the parents of migraine patients. *Neurology* 24, 669-672 (1974)
 81. Matrai, A.; Bogar, L.; Flute, P.T.; Dormandy, J.A.: Comparison of four blood filtration techniques. *Clinical Hemorheology* 4, 513-523 (1984)
 82. Matrai, A.; Ernst, E.; Dormandy, J.A.: Die Rolle der Hämorheologie in der Medizin unter besonderer Berücksichtigung der Therapie mit Beta-Blockern. In: Heilmann, L.; Kiesewetter, H.; Ernst, E. (Hrsg.): *Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade*. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, 140-148 (1984)
 83. Matrai, A.; Ernst, E.; Flute, P.T.; Dormandy, J.A.: Blood filterability in peripheral vascular disease - red cell deformability or cell sticking. *Clinical Hemorheology* 4, 311-325 (1984)
 84. Meyer, J.S.: Regulation of cerebral hemodynamics in health and disease. *Eur. Neurol.* 22 Suppl. 1, 47-60, (1983)
 85. Olesen, J.: Is Ischemia involved in the pathogenesis of migraine? *Path. Biol.* 30, 318-324 (1982)
 86. Olesen, J.: The pathophysiology of migraine. In: *Handbook of Clinical Neurology* 4: Headache 59-83 (1986)
 87. Olesen, J.; Tfelt-Hansen, T.; Henriksen, L.; Larsen, B.: The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. *Lancet* 2, 438-440 (1981b)
 88. Ott, E.: Klinischer Verlauf und Risikofaktoren bei zerebralen transitorisch-ischämischen

- Attacken. Wien Med. Wochenschr. 125, 374-376 (1975)
89. Ott, E.; Bertha, G.; Marguo, K; Ladurner, G, Lechner, H.: Klinische und Haemodynamische Aspekte des zerebralen Multiinfarktgeschehens. Nervenarzt 53, 78-82 (1982)
 90. Ott, E.; Bertha, G.; Marko, P.; Lechner, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung zerebrovaskulärer Risikofaktoren. Prakt. Arzt 34, 187-192 (1980)
 91. Ott, E.; Fazekas, F.; Tschinkel, M.; Bertha, G.; Lechner, H.: Rheological aspects of cerebrovascular disease. Eur. Neurol. 22, Suppl 1, 35-37 (1983)
 92. Ott, E.; Ladurner, G.; Lechner, H.: Relationship between disturbed rheological properties and cerebral haemodynamics in recent cerebral infarction. Prog. Biochem. Pharmacol. 13, 349-352 (1977)
 93. Ott, E.O.; Lechner, H.; Aranibar, A.: High blood viscosity syndrome in cerebral infarction. Stroke 5, 330-333 (1974)
 94. Perri, T.Di.; Guerrini, M.: The importance of changes in blood viscosity in cerebrovascular diseases. Proceedings of the Vth South-East Neuropsychiatric Conference, Graz, 563-581 (1983)
 95. Pfaffenrath, V.; Pöllmann, W.; Kufner, G.M.: β -Blocker in der Therapie verschiedener Kopfschmerzsyndrome. Proceedings of the Vth South-East European Neuropsychiatric Conference, Graz, 149-171 (1983)
 96. Pollock, S.S.; Harrison, M.J.: Red cell deformability is not an independent risk factor in stroke. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 45, 369-371 (1982)
 97. Reid, H.L.; Barnes, A.J.; Lock, P.J.; Dormandy, J.A.; Dormandy, T.L.: A simple method for measuring erythrocyte deformability. Technical Methods 3, 855-858 (1976)
 98. Rewald, E.: The influence of haematological diseases on haemorheology. Proceedings of the

Vth South-East European Neuropsychiatric Conference, Graz, 600-609 (1983)

99. Roggenkamp, H.G.; Jung, F.; Kieseewetter, H.: Ein Gerät zur elektrischen Messung der Verformbarkeit von Erythrozyten. Biomed. Technik 28, 100-104 (1983)
100. Ross, R.T.; Morrow, I.M.: Ocular and Cerebral Ischemic Mechanisms in Disease of the Internal Carotid Artery. Can.J. Neurol. Sci. 11, 262-268 (1984)
101. Sakuta, S.: Blood filterability in cerebrovascular disorder, with special reference to erythrocyte deformability and ATP content. Stroke 12, 824-828 (1981)
102. Schmid-Schönbein, G.W.; Sung, K.L.; Tözeren, H.; Skalak, R.; Chien, S.: Passive mechanical properties of human leucocytes. Biophys. J. 36, 243-256 (1981)
103. Schmid-Schönbein, H.: Einführung in die Hämo-rheologie: Fließeigenschaften, Fließbedingungen, Methodik. Phleb. Protol. 2, 205-226 (1973)
104. Schmid-Schönbein, H.: Macrorheology and microrheology of blood in cerebrovascular insufficiency. Eur. Neurol. 22, Suppl. 1, 2-22 (1983)
105. Schmid-Schönbein, H.: Physiologie und Patho-physiologie der Mikrozirkulation aus rheolo-gischer Sicht. Internist 23, 359-74 (1982)
106. Schmid-Schönbein, H.; Gaethgens, P.; Hirsch, H.: On the Shear Rate Dependence of Red Cell Aggregation In Vitro. Clin. Invest. 47, 1447-1454 (1968)
107. Schmid-Schönbein, H.; Gallasch, G.; Volger, E.; Klose, H.J.: Microrheology and protein chemistry of pathological red cell aggrega-tion ("blood sludge") studied in vitro. Bio-rheology 10, 213-227 (1973)
108. Schmid-Schönbein, H.; Gallasch, G.; Gosen, J.v.; Volger, E.; Klose, H.J.: Red cell ag-gregation in Blood Flow. I. New methods of Quantification. Klin. Wschr. 54, 149-157

(1976)

109. Schmid-Schönbein, H.; Gallasch, G.; Gosen, J.v.; Volger, E.; Klose, H.J.: Red cell aggregation in Blood Flow: II. Effect on Apparent Viscosity of Blood. *Klin. Wschr.* 54, 159-167 (1976)
110. Schmid-Schönbein, H.; Volger, E.; Teitel, P.; Kieseewetter, H.; Dauer, U.; Heilmann, L.: New hemorheological techniques for the routine laboratory. *Clinical Hemorheology* 2, 93-105 (1982)
111. Somer, T.: Hyperviscosity Syndrome in Plasma Cell Dyscrasias. *Adv. Microcirc.* 6, 1-55 (1975)
112. Steardo, L.; Bonuso, S.; Stasio, E.di; Marano, E.: Selective and non-selective β -Blockers: Are both effective in prophylaxis of migraine? *Acta Neurol. (Napoli)* 37, 196-204 (1982)
113. Steel, A.E.: The Viscosity of macroglobulin and euglobulin solutions. *Clin. chim. Acta* 4, 503-506 (1959)
114. Strand, T.; Asplund, K.; Eriksson, S.; Haegg, E.; Lithner, F.; Wester, P.O.: A randomized controlled trial of hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 15, 980-989 (1984)
115. Thomas, D.J.: Whole blood viscosity and cerebral blood flow. *Stroke* 13, 285-287 (1982)
116. Thomas, D.J. Marshal, J.; Ross - Russell R.W.: Effect of Hematocrit on Cerebral Blood-Flow in Man. *Lancet* 2, 941-943 (1977)
117. Toghi, H.; Yamaguchi, H.; Murakami, M.; Kameyama, M.: Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 9, 369 (1978)
118. Welch, K.M.A.; Chabi, E.; Nell, J.H.; Bartosh, K.; Chee, A.N.C.; Mathew, N.T.; Achar, V.S.: Biochemical comparison of migraine and stroke. *Headache* 16, 160-167 (1976)
119. Whitmore, R.L.: The influence of erythrocyte

- shape and rigidity on the viscosity of blood. Biorheology 18, 557-562 (1981)
120. Whitty, C.W.M.: Familial Hemiplegic Migraine. J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. 16, 172-177 (1953)
 121. Wood, J.H.; Fleischer, A.S.: Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia. J.A.M.A. 248, 2999-2304 (1982)
 122. World Federation of Neurology: Meetings of the research group on migraine and headache. J. Neurol. Sci. 9, 202 (1969)
 123. Zwiener, U.: Pathophysiologie der Hirndurchblutung. Z. Ärztl. Fortbild. (Jena) 75, 624-629 (1981)

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. V. Pfaffenrath für die Überlassung des Themas und für seinen ausdauernden wissenschaftlichen und organisatorischen Beistand, durch den diese Arbeit möglich wurde.

Herrn PD Dr. E. Ernst aus der Klinik für Physikalische Medizin der Universität München danke ich für die freundliche Bereitstellung seines Labors, sowie für die bereitwillige Hilfe bei der Korrektur.

Schließlich möchte ich Herrn Dr. Matrai aus der Klinik für Physikalische Medizin der Universität München für die großzügige Hilfe bei der Erstellung der Statistik danken.

Lebenslauf:

Claudia Keller

geboren: 01.06.61

in: Rosenheim

Eltern: Karl Keller, Regierungsdirektor

Alwine Keller, geb. Braun, Hausfrau

Familienstand: ledig

Schulzeit: Volksschule Rosenheim 1967/68

Volksschule Kelheim 1968/71

Donaugymnasium Kelheim

Neusprachlicher Zweig mit
Kollegstufe
von 1971 bis 1980

Abschluß mit der allgemeinen
Hochschulreife

Hochschulzeit: Studium der Rechtswissenschaften an
der Universität Regensburg WS 80/81

Studium der Humanmedizin an der
Universität Erlangen SS 81

Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität Mün-
chen von 1981 bis 1987

Ärztliche Vorprüfung WS 82/83

1. Staatsexamen WS 83/84

2. Staatsexamen WS 85/86

Praktisches Jahr am Städtischen
Krankenhaus Rosenheim, an der
Universitätsnervenklinik München
und am Städtischen Krankenhaus
München-Schwabing

3. Staatsexamen April 87

Approbation am 15.05.87

